



Уральский
федеральный
университет

имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина

Химико-
технологический
институт

Е. Н. УЛОМСКИЙ
В. Л. РУСИНОВ
О. Н. ЧУПАХИН

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Учебное пособие

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Учебное пособие

Рекомендовано методическим советом УрФУ для студентов,
обучающихся по программам бакалавриата и магистратуры
по направлению подготовки
18.03.01, 18.04.01 «Химическая технология»

Екатеринбург
Издательство Уральского университета
2017

ББК 24.2я73-1
УДК 547(075.8)
У492

Р е ц е н з е н т ы:

кафедра химии Уральского государственного аграрного университета
(заведующий кафедрой
доктор технических наук, профессор Н. М. Барбин);
Г. В. Зырянов, доктор химических наук
(Институт органического синтеза УрО РАН)

Научный редактор
доктор химических наук В. Н. Чарушин

Уломский, Е. Н.

У492 Противовирусные органические соединения : учеб. пособие /
Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин ; [науч. ред. В. Н. Чарушин] ; М-во образования и науки Рос. Федерации, Урал. федер.
ун-т. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2017. — 92 с.

ISBN 978-5-7996-2149-0

В учебном пособии описаны основные органические классы соединений, обладающих противовирусным действием. Материал пособия является дополнением к читаемым курсам лекций и предназначен для самостоятельного освоения студентами.

Для студентов, изучающих дисциплины «Химия биологически активных веществ», «Химия гетероциклических соединений», «Готовые лекарственные средства», «Химия химфармпрепаратов».

ББК 24.2я73-1
УДК 547(075.8)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Введение	5
1. Алифатические и алициклические производные	7
1.1. Алифатические соединения	7
1.2. Алициклические и родственные соединения	12
2. Пептиды и их аналоги	22
3. Углеводы и полисахариды	32
4. Ароматические и гетероциклические соединения	36
4.1. Ароматические соединения	36
4.2. Гетероциклические соединения	51
5. Аномальные нуклеозиды и родственные соединения	77
5.1. Модификация фуранозного фрагмента	79
5.2. Модификация гетероциклического фрагмента	87
Библиографические ссылки	90
Список рекомендуемой литературы	91

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время человечеству угрожают различные вирусы: гриппа, оспы, герпеса, гепатита. Они вызывают множество болезней, которые весьма разнообразны и зависят от многих факторов.

Цель пособия — познакомить студентов с классами органических веществ, проявляющих противовирусные свойства, с указанием спектра их действия и эффективности.

Учебное пособие посвящено описанию основных классов соединений, обладающих противовирусным действием. Соединения условно разделены на группы: алифатические и алициклические производные; пептиды; углеводы и полисахариды; гетероциклы; нуклеозиды, нуклеотиды и полинуклеотиды. Каждая группа рассматривается в отдельном разделе.

Пособие рассчитано на студентов старших курсов классических и технических университетов, выполняющих свои научные работы в области биологически активных соединений. Оно может быть также полезно магистрантам, аспирантам и молодым научным работникам, занимающимся проблемами создания новых противовирусных соединений.

Несмотря на актуальность темы, до сих пор не существует доступного студентам учебного пособия, где было бы дано целостное представление об органических противовирусных соединениях.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день существует множество противовирусных препаратов с разным механизмом действия. Объем литературы, посвященной борьбе с вирусными заболеваниями, чрезвычайно широк. Достаточно сказать, что раздел реферативного журнала «Chemical Abstracts», посвященный противовирусным средствам (раздел «Antiviral agents»), только в 1999 г. содержал более 2 тыс. литературных ссылок [1]. Диапазон исследований в этой области чрезвычайно многообразен: химический синтез или биосинтез соединений, выделение индивидуальных веществ или смесей из природного сырья, первичные испытания полученных субстанций *in vitro* в отношении отдельных типов вирусов, изучение механизма действия субстанций, исследования действия *in vivo* соединений или композиций, выявление побочных эффектов и пр. Особое место во всей этой массе данных занимают исследования, посвященные молекулярному дизайну и анализу соотношения между строением и противовирусным действием органических соединений. Такие работы призваны направлять внимание и фантазию исследователей на создание наиболее эффективных веществ, однако нередко их содержание сводится к расчету физико-химических или так называемых «структурных» дескрипторов [2–4], что существенно снижает их ценность для потребителей этой информации — химиков и биологов. Другим распространенным видом аналитических работ являются исследования противовирусного действия конкретных классов соединений [5–10], а также обзоры, посвященные отдельным вирусам или группам вирусов [11–13]. Последний вариант

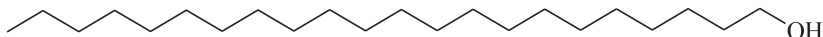
особенно интересен и глубок, поскольку здесь, как правило, приводится наиболее полный спектр активных соединений, дается анализ строения этих соединений и раскрываются биохимические причины их поведения. Тем не менее и такой подход не лишен ограниченности, поскольку целые классы соединений оказываются зачастую обойденными вниманием. Так, среди анти-ВИЧ-препаратов практически отсутствуют производные адамантана [9]. В то же время рассмотрение широкого спектра химических классов соединений, обладающих противовирусным действием, позволяет выделить наиболее перспективные группы, их характерные черты и возможные (оптимальные) варианты структурной модификации.

1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ И АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Этот раздел включает широкий спектр соединений: производные алифатических углеводов, каркасные соединения, терпены, простагландины и стероиды.

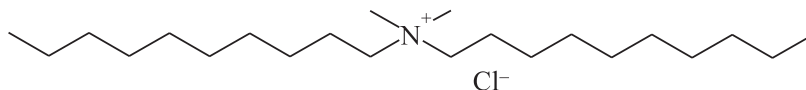
1.1. Алифатические соединения

Одним из наиболее простых соединений этой группы является докозанол-1.



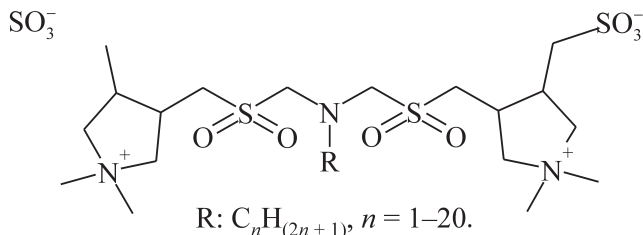
Спектр его активности весьма широк: вирус гриппа типа А, HIV-1, HSV-1, HCV-1, CMV, VZV, HHV-6, RSV.

Соли тетраалкиламмония также способны подавлять герпес-вирусную инфекцию, причем наиболее активным является ди-*n*-децилдиметиламмоний хлорид.



В экспериментах на морских свинках показано, что эффективная доза этого соединения составляет 0,050 мг/день.

Другой вариант противовирусных солей аммония представлен бис-бетаинами.



Производные миристиновой кислоты [$H_3C(CH_2)_{12}COOH$] способны подавлять *in vitro* репродукцию вируса ВИЧ, HBV и гепатита В уток. Испытанные соединения содержат терминальные (концевые) функциональные группы различной природы: азот-, галоген-, серо- и кислородсодержащие фрагменты.

X: $(CH_2)_nCOOH$, $n = 10-12$,

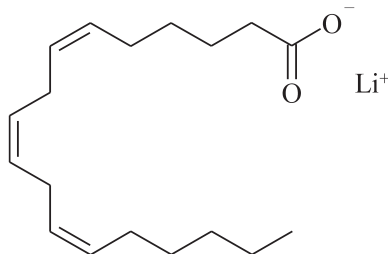
X: $(CH_2)_k-Y-(CH_2)_mCOOH$;

Y: O, S, $k = 4-9$, $m = 2-7$, $(k + m + 1) = 11-12$;

X: NH_2 , N_3 , F, Cl, Br, I, CH_3 , C_6H_5 , OH, OCH_3 , OC_6H_5 .

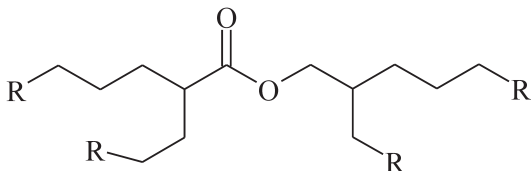
Наименее токсичны соединения, содержащие в качестве группы X фтор, amino-, метокси- или гидроксигруппу. Наиболее активно соединение, содержащее этилтиогруппу ($n = 11$, $EC_{50} = 9,37 \mu M$). В концентрациях, соизмеримых с токсичными ($20 \mu M$, 12-этилтиододекановая кислота) степень защиты Т-лимфоцитов составляет 96,6 %. Авторы утверждают, что исследуемые соединения являются альтернативными субстратами (антиметаболитами) для фермента N-миристилтрансферазы.

В ряду линейных алифатических соединений присутствует *цис*, *цис*, *цис*-6,9,12-октадекатриеновая кислота в виде литиевой соли. Соединение избирательно уничтожает клетки, инфицированные ВИЧ-1.



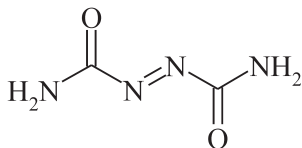
Амиды линейных карбоновых кислот, содержащих сложный терминальный гетероциклический фрагмент, проявляют способность ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ-1.

Описан также противовирусный эффект эфиров карбоновых кислот, однако спектр их действия не приведен.

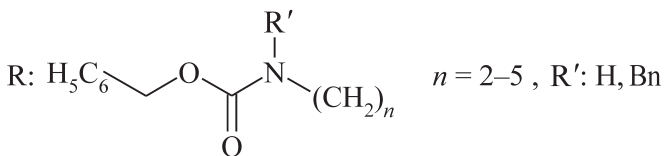
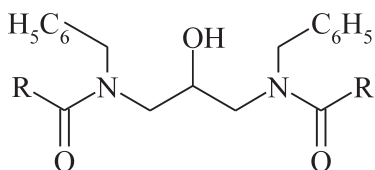
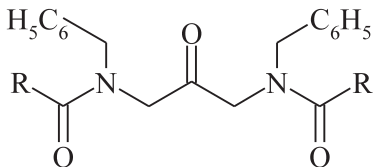


R: H, CH₃, C₂H₅

Наконец, диамид азидикарбоновой кислоты (ADA) также проявил существенную активность в отношении HIV-1 и HIV-2.

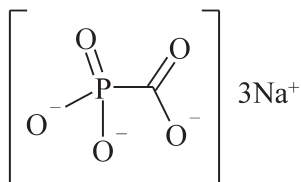


Симметричные диаминопроизводные ацетона и пропанола-2 ингибируют образование клеток MT-4, инфицированных HIV-1.

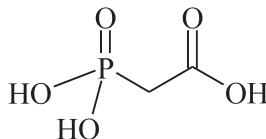


Как правило, производные ацетона оказываются гораздо более эффективными ($EC_{50} = 0,1-1 \text{ } \mu\text{M}$), чем соответствующие производные спирта, которые часто ведут себя неактивно. Длина метиленовой цепи $(\text{CH}_2)_n$ также существенно влияет на противовирусное действие: наиболее высокие показатели проявили соединения, содержащие фрагмент $(\text{CH}_2)_5$. Активность соединений этого типа объясняют их способностью ингибировать ВИЧ-протеазу.

Очень важной группой антивирусных веществ являются алифатические производные алкилфосфоновой кислоты. Самый первый представитель этого ряда — фосфономуравьиная кислота. Это соединение, известное в медицинской практике под названием «фоскарнет», обычно используется в виде тринатриевой соли.

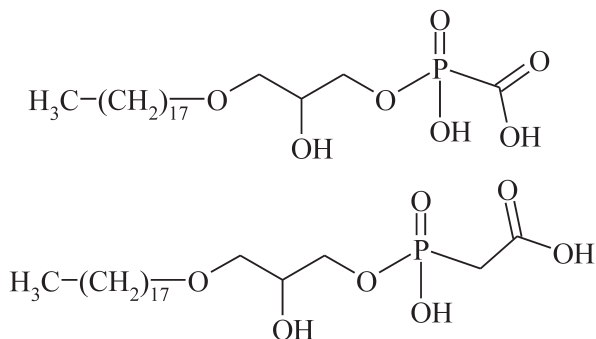


фоскарнет



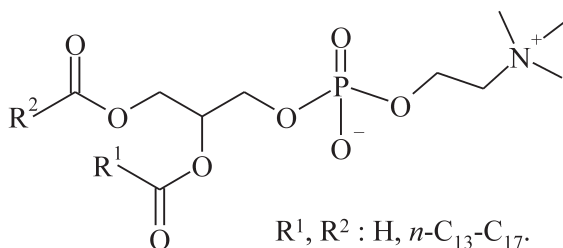
Несмотря на простоту, соединение обладает довольно широким спектром противовирусного действия: HSV-1, HSV-2, HSV-6, CMV, HBV, VZV и HIV. Препарат рекомендуется к использованию при лечении герпеса, гепатита В, цитомегаловирусной инфекции у больных СПИДом. Установлено, что фоскарнет ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и RT (обратную транскриптазу). Опыты на животных показали, что фосфоноксусная кислота более токсична в сравнении с фоскарнетом.

Некоторые более сложные производные алкилфосфоновых кислот также проявляют высокую противовирусную активность, даже в сравнении с фоскарнетом.



Так, октадецилглицерофосфоформиат и октадецилглицерофосфоацетат ингибируют *in vitro* репликацию вирусов HCMV, HSV-1, HIV-1 при более низких концентрациях, нежели фосфоформиат.

Фосфатидилхолины также проявляют широкий спектр противовирусного действия.

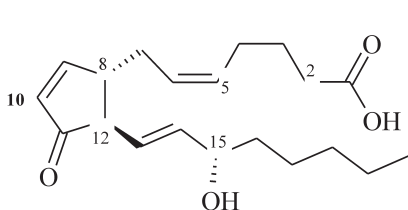


Причина противовирусного действия этого соединения, исходно присутствующего в организме, вероятно, определяется его ионной природой. Ионогенные соединения, как это будет показано несколько позже (см. 1.2), часто оказываются способны ингибировать вирусы на ранних стадиях инфицирования.

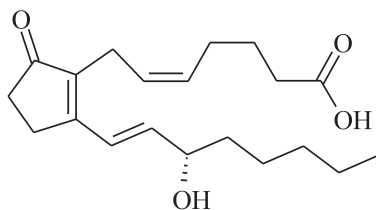
1.2. Алициклические и родственные соединения

Циклопропаны и циклобутаны в самостоятельном виде не встречаются среди противовирусных веществ, однако многие аномальные нуклеозиды содержат эти карбоциклические структуры.

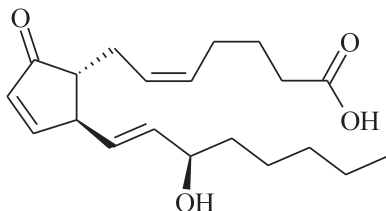
Что касается производных цикlopentана, то этот фрагмент не только встречается в составе нуклеозидных аналогов, о чем будет рассказано ниже, но и является неотъемлемой частью природных и синтетических простагландинов. Простагландины известны как соединения, обладающие широким спектром биологической активности, включая и противовирусное действие. Так, ряд ниже приведенных соединений проявляет активность в отношении вируса везикулярного стоматита (VSV). Соединения отличаются расположением карбонильной группы и кратной связи в циклическом фрагменте, наличием или отсутствием π -связи $C_{13}=C_{14}$, а также конфигурацией атома C_{15} .



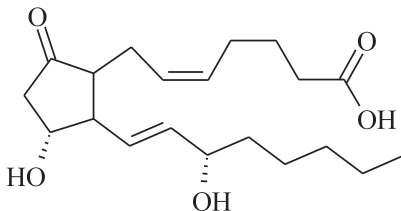
Простагландин J_2



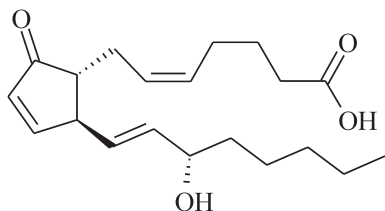
Простагландин B_2



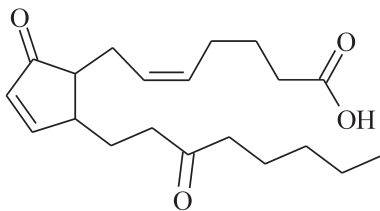
15-эпи-Простагландин A_2



Простагландин E_2



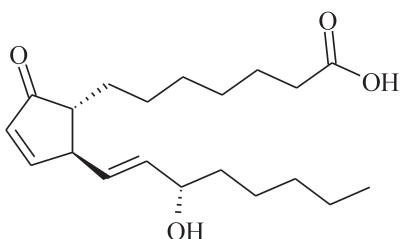
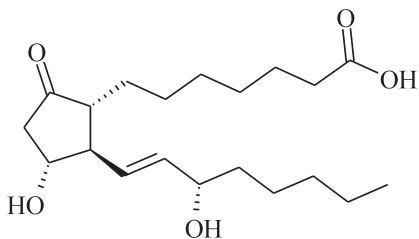
Простагландин A_2



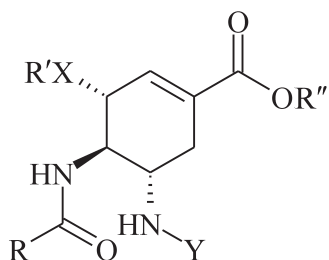
13,14-дигидро-15-*keto*-Простагландин A_2

Следует отметить, что исчезновение асимметрических центров в положениях 8, 12 и 15 приводит к снижению активности соединений, равно как и отсутствие двойной связи в циклическом фрагменте. В то же время конфигурация атома C_{15} практически не влияет на эффективность соединений. Предполагается, что принцип действия простагландинов обусловлен их способностью ингибировать вирусную РНК-полимеразу.

Отсутствие кратной связи $C_5=C_6$ не приводит к исчезновению противовирусного действия простагландинов, что подтверждается активностью следующих соединений:



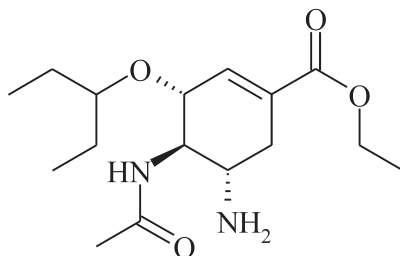
Производные циклогексана редко встречаются среди антивирусных соединений в самостоятельном виде, не будучи включенными в состав аномальных нуклеозидов. Тем не менее примеры такого рода все-таки имеют место. Так, производные *виц*-диаминоциклогексена проявляют активность в отношении вируса гриппа.



R: CH₃, CF₃;

R', R'': Alk; X: O, S;

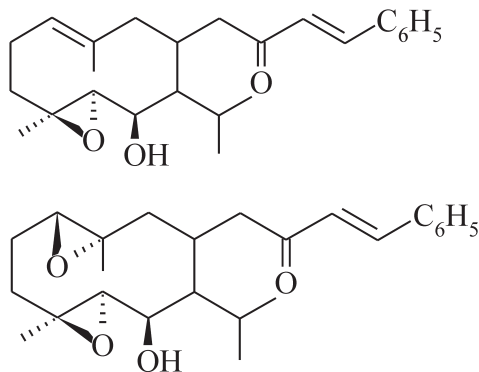
Y: H, C(NH)NH₂.



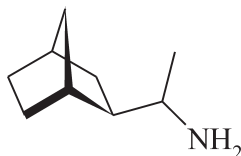
GS4104

Наиболее эффективными соединениями в этом ряду являются: карбоновая кислота (R'': H), содержащая в качестве заместителя R трифторметильную группу, R' — изопропильный фрагмент, а также препарат GS4104, подавляющий размножение вирусов гриппа типа А и В. Соединения циклогексенового ряда являются предшественниками ингибиторов фермента нейраминидазы.

Более крупные моноциклические структуры (циклогептан, циклооктан и пр.) среди противовирусных соединений встречаются довольно редко. Все же и они представлены в ряду активных соединений. Например, циклодеканы проявляют активность в отношении вируса герпеса.



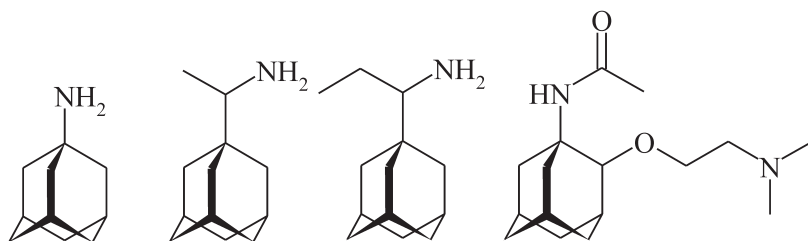
Среди веществ, обладающих противовирусной активностью, гораздо более широко распространены полициклические молекулы. Так, один из представителей ряда [2,2,1]бициклопептана — дейтифорин — включен в число препаратов, применяемых в медицинской практике.



дейтифорин

Спектр его действия весьма широк — вирус гриппа типа А, парагриппа типа 3 и RSV, однако его клиническое применение ограничивается ранним лечением инфекций, вызванных гриппом типа А. Есть дополнительные указания на активность производных [3,2,1]бициклооктена в отношении вирусов гриппа типа А и В.

Рассматривая противовирусное действие каркасных алициклов, нельзя не упомянуть производные адамантана. Родоначальником этой группы соединений является 1-аминоадамантан — амантадин, используемый для профилактики инфекций, вызванных вирусом гриппа типа А.



амантадин

ремантадин

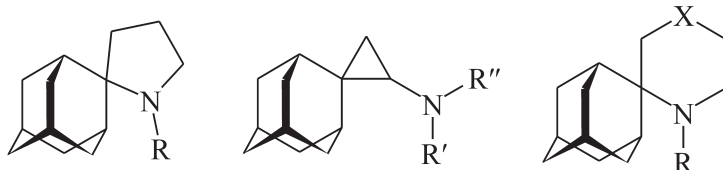
адапромин

тромантадин

Современными лекарственными препаратами, обладающими более высокой противовирусной активностью, являются ремантадин, адапромин и тромантадин. Ремантадин и адапромин широко используются в медицинской практике в качестве профилактического средства во время эпидемий гриппа, а также на ранних стадиях лечения гриппа

типа А. Кроме того, адапромин используется для лечения гриппа типа В. Для тромантадина характерен другой спектр действия: он активен в отношении HSV-1 и применяется для лечения герпеса даже в генерализованной форме. Предполагается, что принцип действия соединений ряда адамантана, содержащих ионогенные (способные к образованию ионов) аминогруппы, основан на их способности внедряться в клеточные мембраны поблизости от ионных каналов. При этом гидрофобные алкильные группировки расположены над поверхностью мембраны, что уже в первой фазе инфицирования клетки — на стадии адсорбции — создает затруднения для вируса. Тем не менее стадией, ключевой для вмешательства адамантиламинов, является слияние мембраны вируса и клетки (fusion-процесс). Также важную роль адамантансодержащие молекулы могут играть в процессе сборки и почкования вирусных частиц.

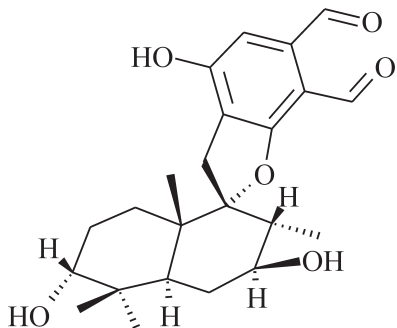
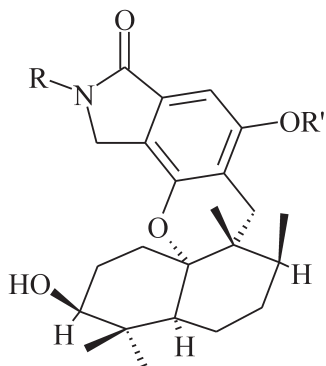
Соединения адамантанового ряда, содержащие спироструктуры (циклы, соединенные только одним атомом), также обладают высокой активностью в отношении вируса гриппа типа А, причем особенно высокой активностью отличаются соединения типа



В современных исследованиях, посвященных созданию новых адамантилсодержащих антивирусных соединений, нередко используется прием включения адамантильного фрагмента в гетероциклические компоненты (эта тема будет рассмотрена ниже).

Соединения терпенового ряда также представлены среди противовирусных субстанций. И хотя ни одно из этих веществ не дошло до клинического применения, упомянуть их необходимо. Так, японскими исследователями предложен ряд сесквитерпеновых производных, обладающих активностью *in vitro* в отношении вируса гриппа штамма A/WSN.

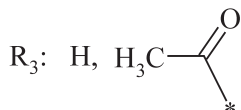
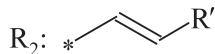
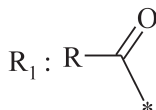
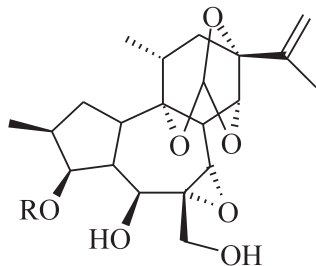
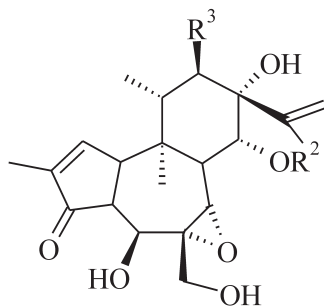
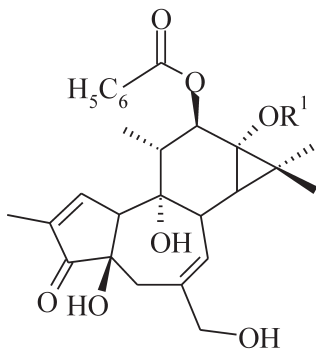
Установлено, что наиболее высокая активность (IC_{50} — 0,02 мкг/мл) соединений наблюдается при $R=R'=H$ и $R=CH_2C_6H_5$, $R'=CH_3$.



Sch-65676

Определенное сходство с предыдущим соединением имеет и терпеноид Sch-65676, который активен в отношении цитомегаловирусов (IC_{50} — 9,8 мкг/мл).

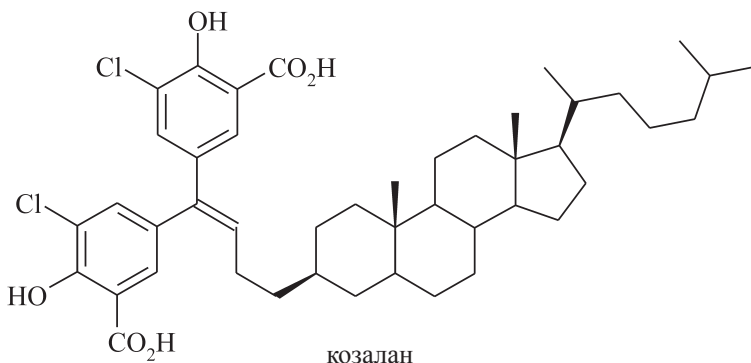
Другой ряд дитерпенов проявляет активность в отношении HIV-1.



Эффективная концентрация соединений (EC_{50}) составляет всего 0,04 нг/мл, при этом цитотоксичность их гораздо выше (CC_{50} — 4,8 мг/мл). Таким образом, химиотерапевтический индекс (ХТИ) составляет $1,2 \cdot 10^5$.

Еще более сложное строение имеют стероиды — конденсированные тетрациклические алициклы. В организме человека соединения, принадлежащие к этой группе, представлены половыми гормонами, гормонами надпочечников и пр. Неудивительно, что соединения, потенциально способные проявлять столь широкий спектр биологической активности, обладают также и противовирусным действием.

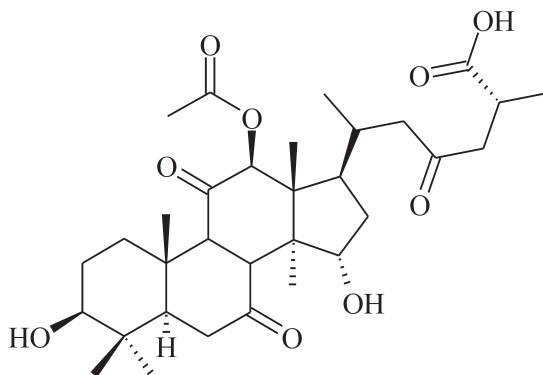
Так, козалан, имеющий определенное сходство со строением холестерина, проявляет высокую эффективность *in vitro* в отношении вирусов HIV-1 и HIV-2. Величины цитопатической концентрации в отношении инфицированных клеток (IC_{50}), проведенные на клетках МТ-4, составляют 3,0 μ М и 4,0 μ М соответственно, а цитотоксичность $CC_{50} > 125 \mu$ М.



В дальнейших исследованиях противовирусного действия производных козалана были получены его амиды с участием аминокислот (глицина, фенилаланина, лейцина, аспарагиновой и глутаминовой кислот) и их сложных эфиров. При этом показано, что концентрация субстанций, приводящая к снижению цитопатического эффекта вируса HIV-1 (EC_{50}), составляет 10–75 μ М, а в отношении вируса

HIV-2 — 62–125 μM . Исследования цитотоксичности соединений показали, что при соизмеримой эффективности наименьшей токсичностью обладают производные аминокислот (200 μM), а не их эфиров. Предполагают, что противовирусное действие козалана и его производных обусловлено ингибированием ферментов на двух важнейших стадиях жизненного цикла вируса: образования ДНК (фермент — вирусная обратная транскриптаза) и протеолиза предшественников вирусных белков (протеаза).

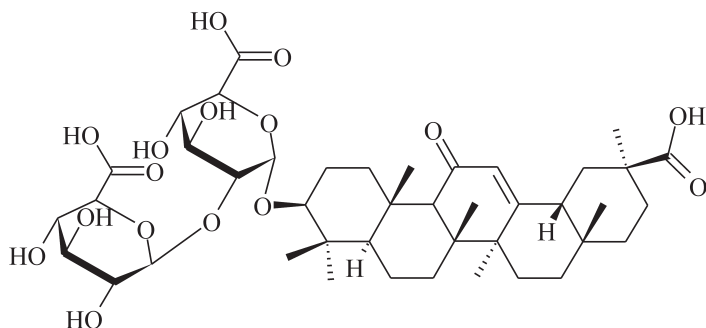
Умеренную активность в отношении вируса HIV-1 проявляют также некоторые природные стероидные соединения. Например, соединение



умеренно активно в отношении HIV-1: ингибирующая концентрация (IC_{50}) составляет 0,2 μM .

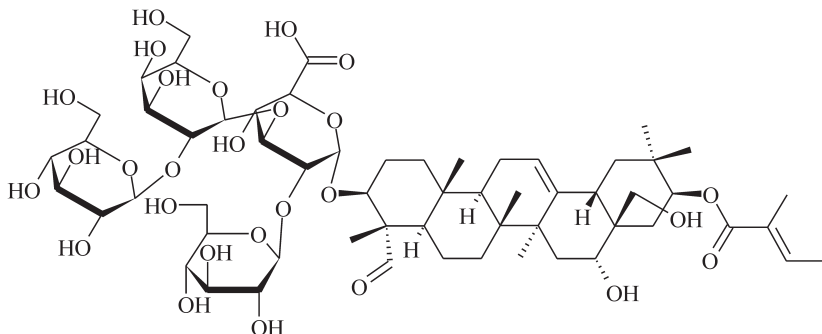
Приведенные примеры далеко не исчерпывают возможные структурные модификации стероидов, обладающих противовирусным действием, однако основные характерные элементы их структуры, такие как β -конфигурация центров 3, 10, 13, 17 и α -конфигурация атома C_5 , вполне очевидны.

Обширную группу алициклических противовирусных соединений завершают производные пентациклических конденсированных углеводов. Наиболее известны в этом ряду производные глицерретовой кислоты, и прежде всего глицерризиновая кислота.

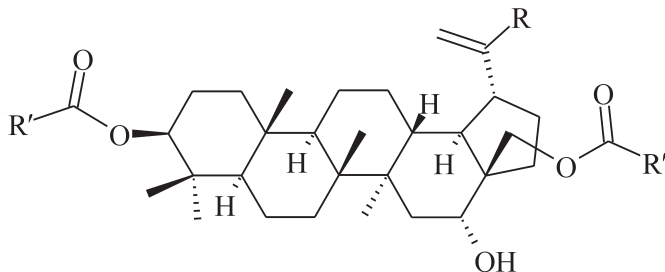


Это соединение используется в качестве лекарственного средства при лечении болезней, вызванных вирусами HSV-1 и HSV-2. Сравнительно недавно выявлены дополнительные данные, расширяющие наши представления о спектре противовирусного действия глицирризиновой кислоты. Обнаружена ее активность в отношении вирусов гепатита типа А, В, а также варицелла-зостер. Биохимическими исследованиями показано, что глицирризиновая кислота и ее аналоги обладают широким спектром возможностей для подавления жизнедеятельности вируса на таких стадиях, как инаktivация вирусов вне клеток, нарушение синтеза вирусных нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), ингибирование фосфокиназы, сопровождаемое нарушением фосфорилирования вирусных белков.

Некоторые сапонины — соединения, родственные глицирризиновой кислоте, — также проявляют противовирусное действие. Так, для нижеприведенного соединения обнаружена активность в отношении вируса гриппа типа А.



Производные бетулина также проявляют высокую противовирусную эффективность, однако объект его действия — ВИЧ.



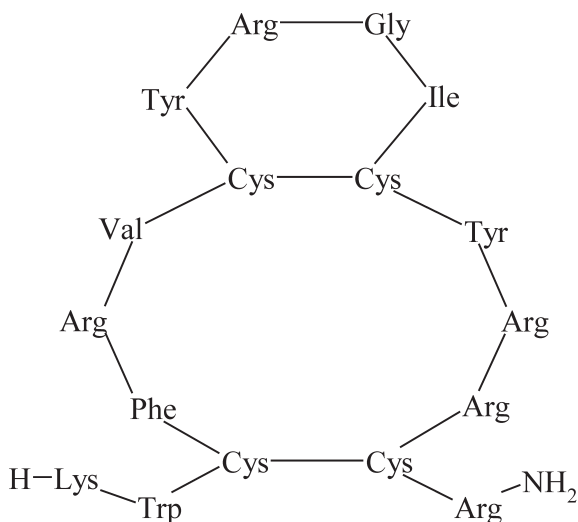
R: CH_3 , CH_2Hal , CH_2NH_2 .

Предложен широкий ряд производных бетулина и дигидробетулина, однако наиболее высокую активность проявило соединение, содержащее в качестве заместителя R метильную группу, а в качестве остатка $\text{R}'\text{C}(\text{O})\text{O}$ — фрагмент 3,3-диметилглутаровой кислоты ($\text{EC}_{50} = 0,00066 \text{ } \mu\text{M}$).

Невозможно перечислить всех представителей карбоциклических соединений, однако чрезвычайно интересным представляется противовирусная активность молекул-гигантов — фуллеренов (C_{60}) в комплексе с поливинилпирролидоном.

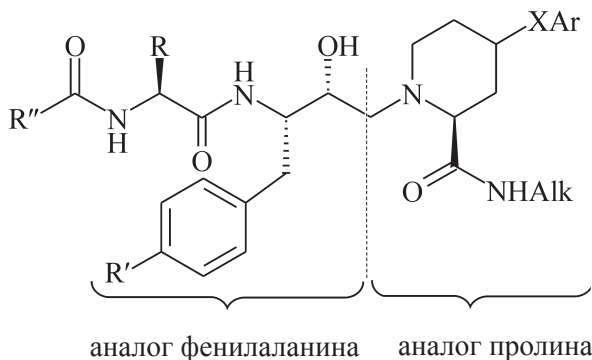
2. ПЕПТИДЫ И ИХ АНАЛОГИ

После открытия в 1957 г. интерферонов актуальность поиска и создания новых противовирусных пептидов, полипептидов и их структурных аналогов возросла. Среди недавних достижений в этой области — бициклический пептид, выделенный из лимфы и проявляющий активность в отношении вирусов гриппа и везикулярного стоматита. Ациклические полипептиды также являются антивирусными соединениями, например, в отношении ВИЧ.



Исследователи довольно быстро отошли от моделей классических олиго- и полиаминокислотных структур, т. е. от истинных

пептидных молекул, и стали заменять истинные аминокислоты их моделями. Так, в приведенном соединении очевидна замена фенилаланина восстановленным фрагментом — соответствующим спиртом (фенилalaniнолом) и пролина — пипеколиновым фрагментом.



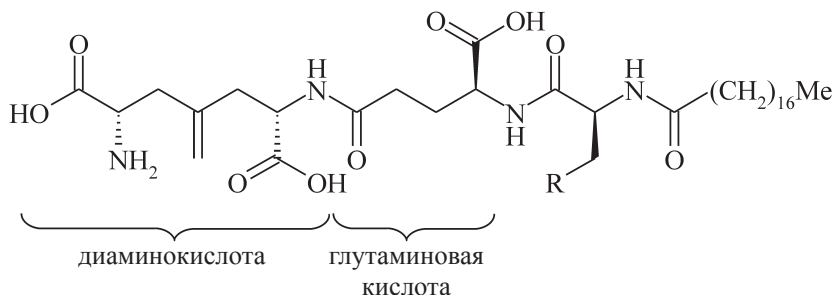
R: CMe₂, CH₂-C(O)NH₂;

R': H, Me, F; R'': NMe₂, CMe₃;

X: O, S; Ar: C₆H₅, 2-Py.

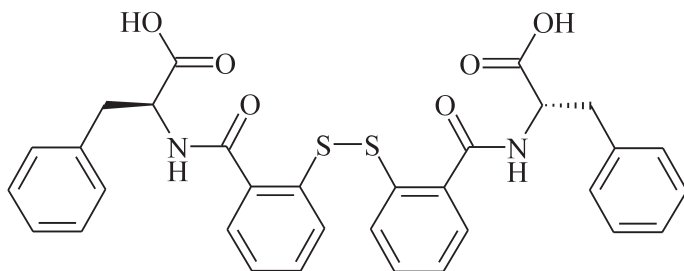
Исследования противовирусного действия показали, что такие соединения являются ингибиторами вирусной HIV-протеазы — фермента, ответственного за расщепление предшественников вирусных белков. Концентрация предложенных соединений, достаточная для 50 %-ного ингибирования фермента (IC₅₀), варьирует от 1,5 до 2100 мМ, т. е. даже наименее активные соединения этого ряда являются сильными ингибиторами протеазы.

Другой вариант «неправильного» пептида был создан французскими исследователями. Здесь искажено почти все: терминальная диаминокислота (расположена справа) не имеет аналогов среди природных аминокислот, глутамин включен в молекулу за счет дальней карбоксильной группы. Единственно верной остается одна аминокислота (аланин или фениланин), но и она содержит ацильную группу. Соединение проявляет иммуностимулирующие и противовирусные свойства.

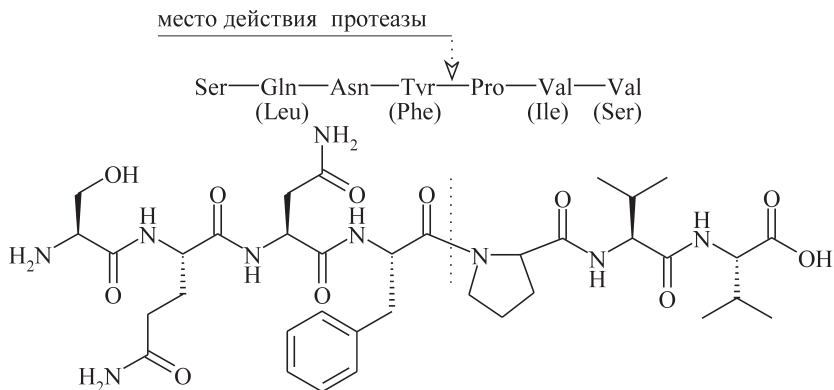


R: H, C₆H₅.

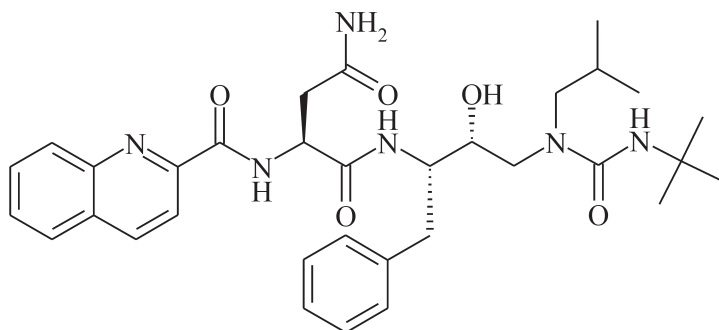
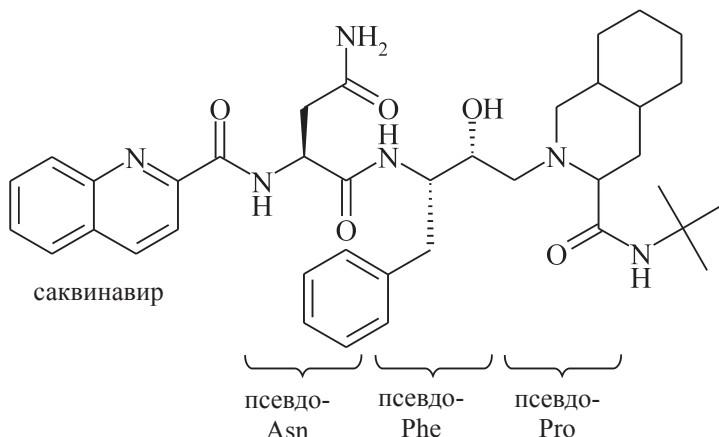
Важным общим элементом строения в приведенных примерах является присутствие фенилаланина или моделирующих его фрагментов. Даже в довольно простых соединениях, содержащих аминокислоты, наибольшей противовирусной активностью чаще обладают те из них, в молекулу которых включен фенилаланин. Так, диарилдисульфид наиболее эффективен в ряду α -, β - и γ -аминокислот (EC_{50} — 1,9 μ M, ХТИ > 50).



Дальнейший поиск противовирусных пептидов привел к исследованию действия вирусной протеазы HIV. Оказалось, что объектом гидролиза является пептидная связь между тирозином (или фенилаланином) и пролином, причем обязательная аминокислотная последовательность в белке-предшественнике имеет следующий вид:



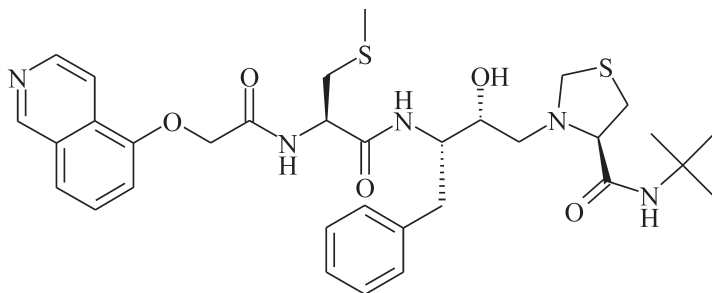
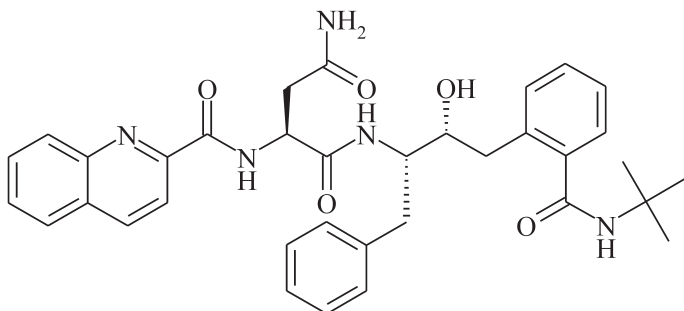
Наиболее важными для опознавания ферментов являются аминокислоты, расположенные рядом с местом протекания реакции, отсюда понятна целесообразность присутствия в биологически активных молекулах фрагментов, моделирующих аминокислотную последовательность Asn — Phe — Pro. В то же время создаваемые соединения не должны копировать этот фрагмент, поскольку такой вариант приведет к гидролизу пептида и выведению продуктов из активного центра фермента. Оптимальным представляется такой способ введения небольших, но существенных изменений, который позволил бы молекуле-ингибитору попасть в активный центр фермента и остаться там, прекратив, таким образом, синтез вирусных структурных белков. Перспективным приемом оказалась замена фенилаланина фенилаланинолом. Такая замена не сказывается существенно на размере молекулы, однако связь C-N в такой молекуле не гидролизуется, что позволяет молекуле-ингибитору протеазы занимать активный центр. Препараты «саквинавир» и SC-52151, активные в отношении вирусов HIV-1 и HIV-2, полностью соответствует предлагаемой модели.



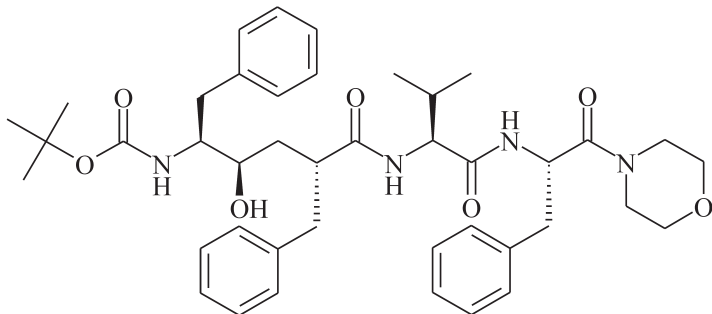
К сожалению, в рамках настоящего учебного пособия нет возможности провести подробный анализ всех существующих активных анти-ВИЧ препаратов, являющихся ингибиторами HIV-протеазы. Мы анализируем лишь основные тенденции развития концепции структурной модификации ингибиторов фермента и некоторые данные по их биологической активности. Так, замена бензольным циклом алифатического фрагмента, моделирующего пролин, не снижает антивирусное действие соединения.

Более того, оказывается возможной, казалось бы, неочевидная замена карбоксильной группы аспарагина метилтиогруппой, как

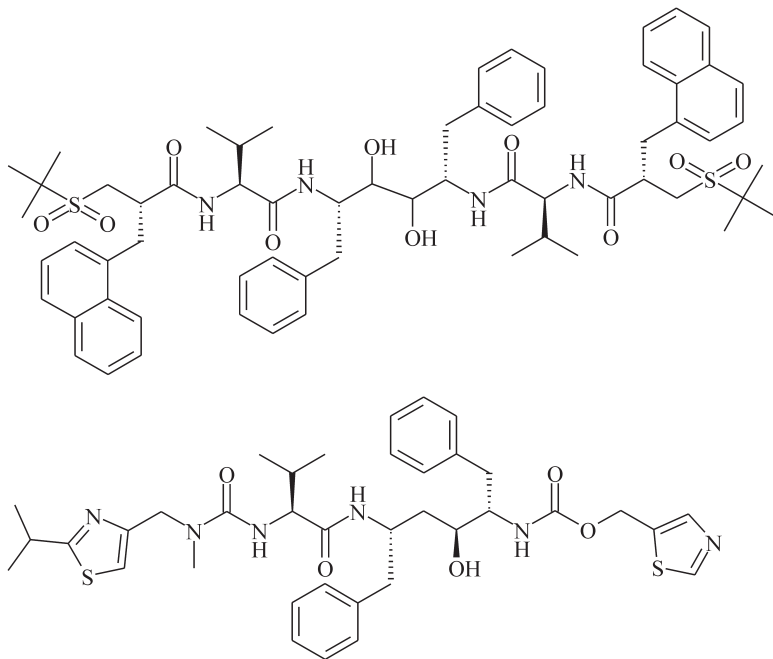
это сделали японские исследователи в соединении, указанном ниже.



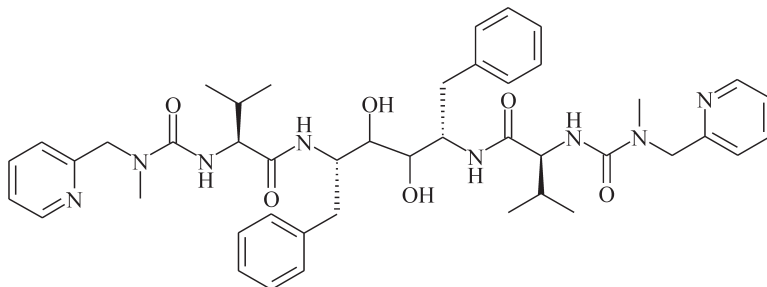
Оказалось, что аминокислоту глутамин можно заменить валином, что также приводит к получению активных противовирусных соединений. Так, приведенный полипептид полностью соответствует предлагаемой модели и является сильным ингибитором протеазы ВИЧ.



Существенным достижением явилось создание симметричных (или почти симметричных) пептидных структур, что позволяет повысить вероятность опознания ингибитора ферментом. Очень удачными примерами такой структурной модификации оказались препараты «ритонавир» и A-77003.

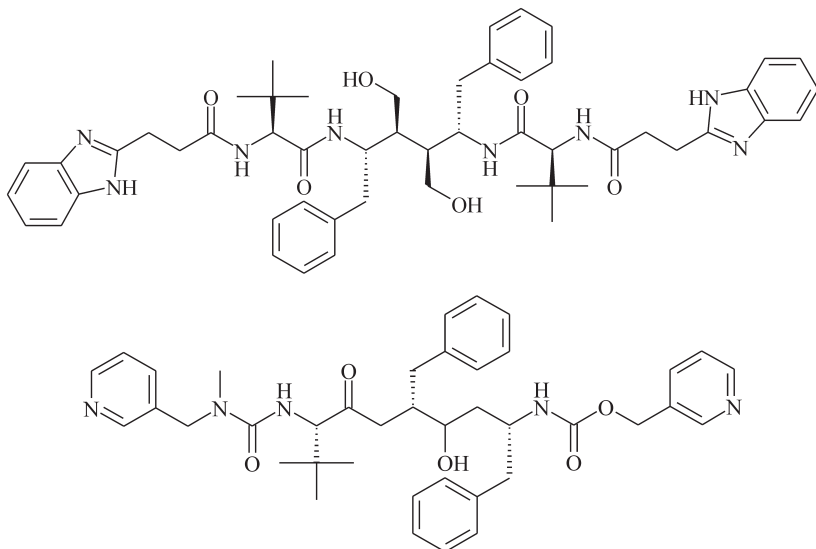


ритонавир

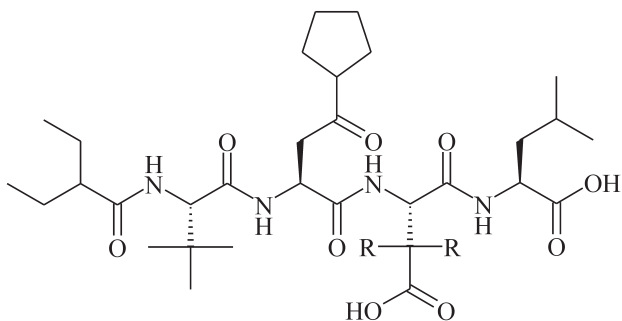


A-77003

Весьма плодотворной оказалась идея замены фрагмента *изо*-пропильного фрагмента в валине на *трет*-бутильный. Соединения, созданные на основе этой концепции, в настоящее время проходят клинические испытания.

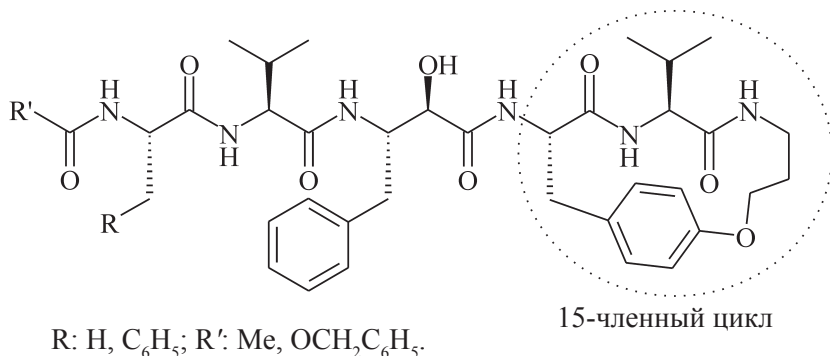


Можно предположить, что аномальные полипептиды проявляют ингибирующее действие исключительно в отношении ВИЧ-протеазы, однако весьма похожие соединения проявляют высокую активность также в отношении вирусов герпеса и проходят предклинические испытания.

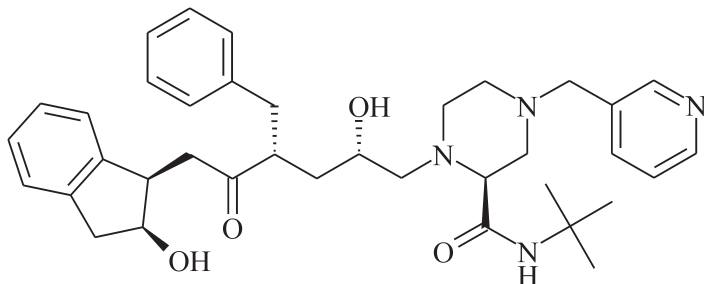


R: H ($IC_{50} = 0,6 \mu M$), Me ($IC_{50} = 0,18 \mu M$).

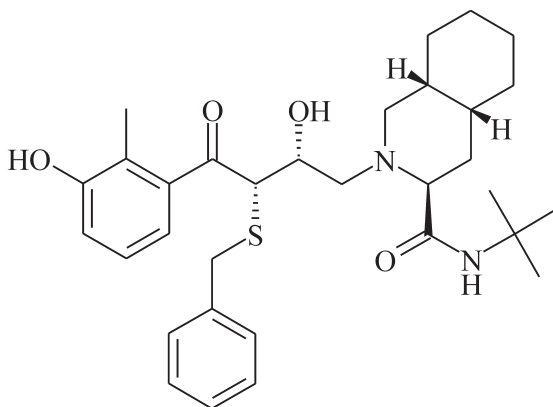
Своеобразный вариант решения проблемы получения эффективных ингибиторов ВИЧ-протеазы показан в следующем примере. Пептиды, содержащие аминокислотную последовательность (Ala–Val–Phe), сами по себе не обладают противовирусным действием, однако соединения, имеющие в своем составе 15-членный цикл, являются сильными ингибиторами ВИЧ-протеазы (IC_{50} — 4–10 μM).



Исследования в области структурной модификации ингибиторов ВИЧ-протеазы насчитывают более 10 лет, однако концепция структурных аналогов оказалась очень перспективным приемом, позволяющим осуществлять многочисленные удачные комбинации. Без понимания концепции аналогов и принципа биохимического действия соединений трудно узнать в современных препаратах «индинавир» и «нелфинавир» сходство с препаратом «саквинавир», не говоря об исходной аминокислотной последовательности.



индинавир



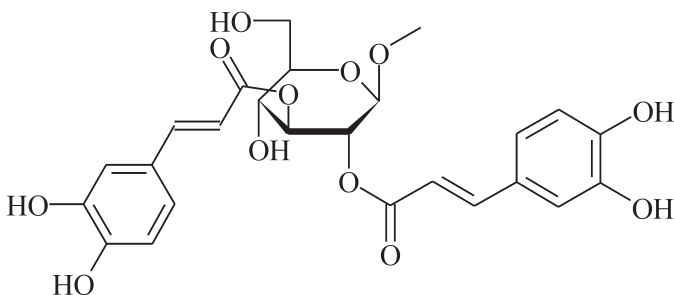
нелфинавир

Эти соединения уже относятся не к ряду пептидов, а к ароматическим или гетероциклическим соединениям. Тем не менее они приведены в этом разделе для того, чтобы продемонстрировать глубокую неразрывную взаимосвязь всех классов полифункциональных органических соединений.

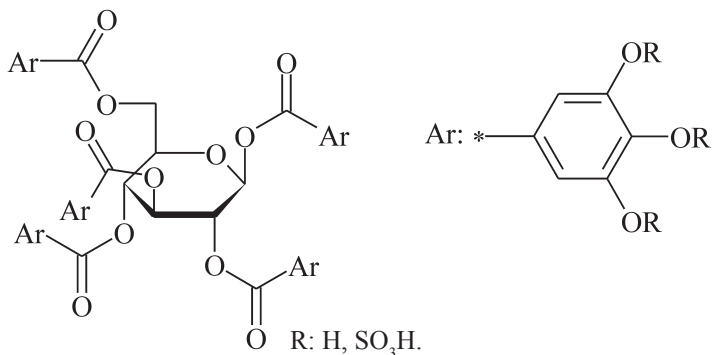
3. УГЛЕВОДЫ И ПОЛИСАХАРИДЫ

Углеводы и полисахариды среди противовирусных соединений не представлены таким многообразием форм и модификаций, как пептидные аналоги, однако это ни в коей мере не указывает на их второстепенную роль в борьбе с вирусными инфекциями. Противовирусные углеводы способны нарушать важнейшие стадии жизненного цикла вирусов, такие как адсорбция, интеграция провирусной ДНК с клеточной и пр.

Известно, что 2,3-дикафеоилметилглюкозид является эффективным анти-ВИЧ-агентом, причем установлено, что это соединение ингибирует вирусную интегразу.

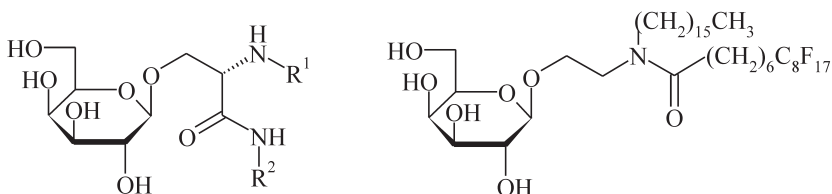


В следующем примере также приведено производное глюкопиранозы, однако его спектр и принцип противовирусного действия существенно отличаются.



Предлагаемые соединения активны в отношении вируса ВИЧ и HSV, причем авторы утверждают, что их принцип действия основан на ингибировании вирусной обратной транскриптазы.

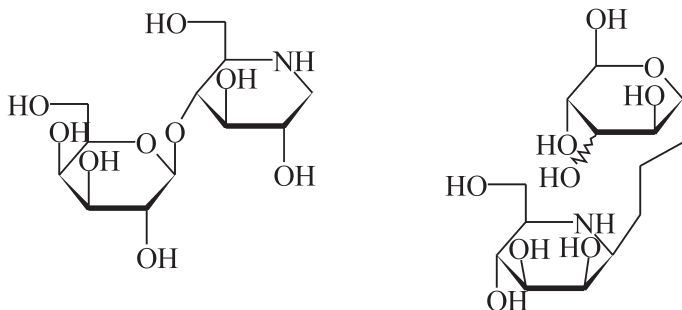
Для гликозидов, построенных на основе галактозы, также обнаружено противовирусное действие в отношении HIV. Исследованные соединения содержат либо аминокислотный (сериновый) фрагмент, либо — этаноламидный.



$R^1: (CH_2)_n, n = 11-15; R^2: C(O)(CH_2)_{10}C_mF_{(2m+1)}, m = 4-6.$

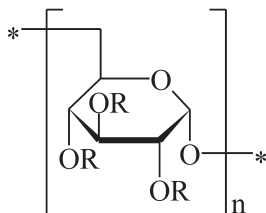
Существенным недостатком этих соединений является то, что их ХТИ близок к единице, т. е. вещества в концентрациях, при которых наблюдается противовирусное действие, способны уничтожать здоровые клетки.

Иминоглюцитолы сходны по своему строению с дисахаридами, что позволяет им ингибировать гликозидазы — ферменты, участвующие в превращениях вирусных гликопротеинов.



Исследования противовирусного действия псевдодисахаридов показали их способность подавлять вирус HIV *in vitro*.

Наиболее известным представителем противовирусных полисахаридов является декстрансульфат. Его молекулярная масса варьирует в пределах 5000–33 000 у. е., и он является активным ВИЧ-ингибитором. При максимальной ингибирующей концентрации препарата (MIC), равной 266 μM (для полисахарида $M = 8000$), достигается 70 %-ное ингибирование вируса.

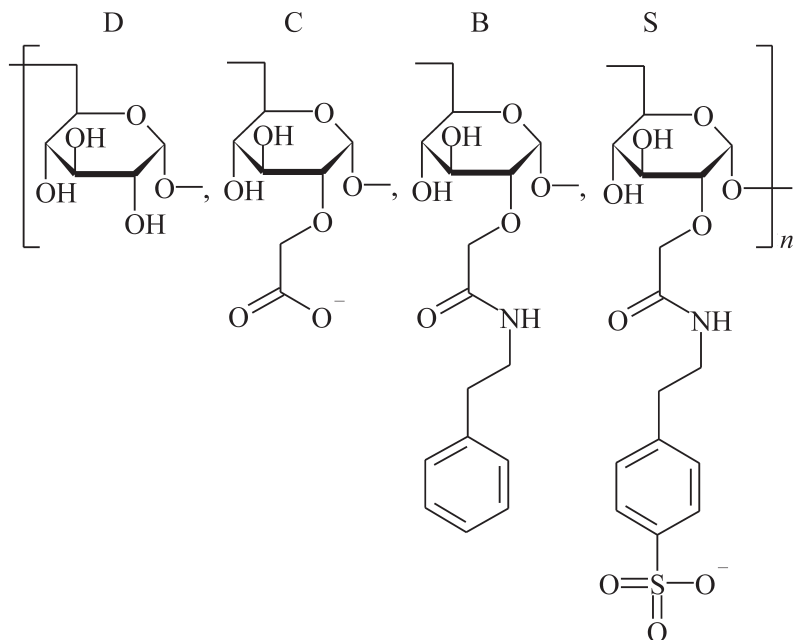


R: SO_3H .
декстрансульфат

Противовирусное действие этого полимера направлено на стадию его адсорбции к клеточной мембране. Как указывалось выше, ионогенные молекулы располагаются на клеточной поверхности и нарушают процесс присоединения вирусной частицы.

Несульфатированные производные декстрана также могут обладать противовирусным действием, причем обнаружен широкий спектр действия соединений в отношении HCMV, HSV-1, HSV-2, RSV, VSV, HIV-1 и HIV-2. Исследованные декстраны содержат в составе

макромолекул разнообразные заместители: карбоксиметил (мономерное звено типа C), бензилкарбамоилметил (звено типа B) и *para*-сульфонилбензилкарбамоилметил (звено типа S). Мономерные звенья без заместителей также присутствуют в исследуемых полимерах (тип D).



В экспериментах *in vitro* показано, что величина противовирусной эффективности зависит от соотношения количества звеньев различного типа в молекуле полимеров. Наилучшие результаты достигаются при равномерном соотношении B, C и S. В то же время преобладание немодифицированных звеньев типа D, равно как и слишком большое количество звеньев типа B, приводит к понижению активности полимеров.

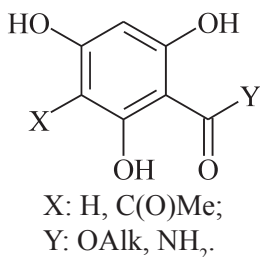
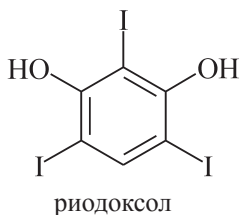
Кроме приведенных примеров, в химической литературе нередко встречаются разнообразные варианты совместного использования противовирусных углеводов и полисахаридов с соединениями другой природы: гетероциклами, нуклеозидами, полициклическими производными, однако анализ сочетанного действия препаратов представляет отдельную тему для исследований.

4. АРОМАТИЧЕСКИЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

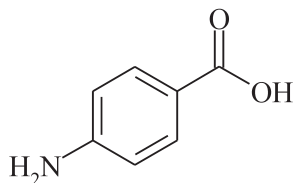
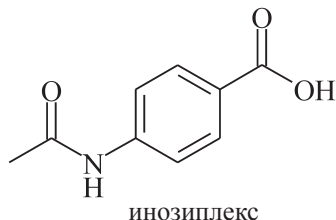
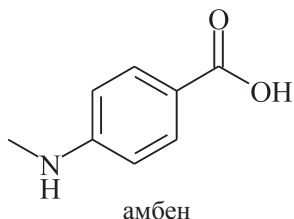
Среди веществ, обладающих противовирусным действием, ароматические и в особенности гетероциклические соединения являются наиболее многочисленными группами. В отношении гетероциклических структур это обусловлено, прежде всего, близостью элементов их строения к природным нуклеозидам. Многочисленность ароматических соединений объясняется сравнительной простотой синтеза этих соединений и, следовательно, возможностью исследования противовирусного действия широких рядов соединений. Группы ароматических и гетероциклических соединений не всегда можно четко разделить друг от друга, поскольку многие из этих соединений содержат в составе своих молекул обе компоненты. Более того, часто в составе этих соединений присутствуют элементы, уже рассмотренные нами, — углеводы, аминокислоты, карбоциклы.

4.1. Ароматические соединения

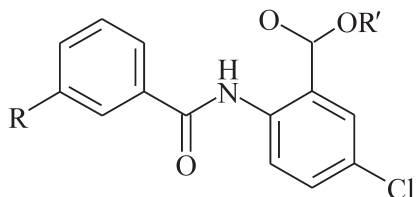
Среди ароматических противовирусных соединений, пожалуй, наиболее простым является производное резорцина — риодоксол. Этот лекарственный препарат обладает активностью в отношении вируса *Herpes zoster* и используется в качестве наружного средства. Противовирусное действие проявляет и производное трехатомного фенола — флороглуцин.



Многие производные *para*-аминобензойной кислоты широко известны в качестве анестезирующих препаратов, однако им найдено применение и в противовирусной химиотерапии. Так, *para*-метиламинобензойная кислота используется в качестве противогриппозного средства (препарат «амбен»), а применение *para*-ацетиламинобензойной кислоты (инозиплекс) показано не только при ОРЗ, но и при бешенстве, риновирусных инфекциях, папилломатозе гортани, энцефалитах разной этиологии и пр. Сравнительно недавние исследования подтвердили противовирусное действие и самой *para*-метиламинобензойной кислоты в отношении вируса простого герпеса.

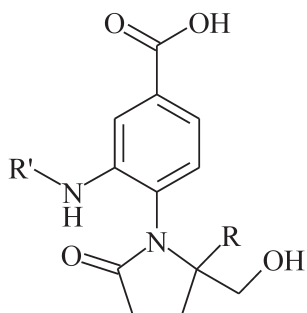


Исследования взаимодействия бензоилантраниловых кислот с ключевыми ферментами жизненного цикла вируса HIV показали, что эти соединения являются довольно активными ингибиторами обратной транскриптазы: ингибирующая концентрация (IC_{50}) препаратов варьирует в пределах 0,7–3,9 μM .



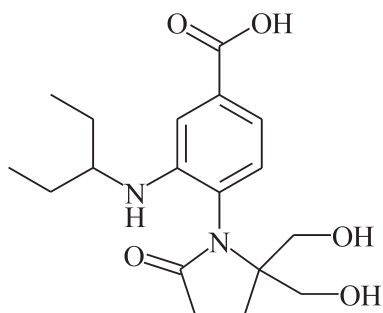
$R': H, Alk.$

Необычные представители группы диаминобензойных кислот приведены в следующем примере. Здесь одна из аминогрупп включена в гетероциклическую структуру, что делает ее похожей на мономеры нуклеиновых кислот — нуклеозиды (см. разд. 5). Соединения проявляют ингибирующее действие *in vitro* в отношении фермента сиалидазы вируса гриппа типа А. Приведено наиболее активное соединение этого ряда, его действие в отношении вируса гриппа типа В сильнее в 2000 раз.



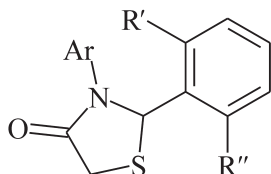
$R: H, CH_2OH;$

$R': Alk, H_2N-C(=NH)-$

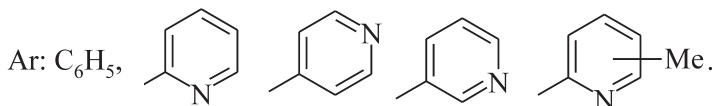


$IC_{50}—50 \mu M$

Некоторую аналогию с нуклеозидами можно усмотреть и в соединениях нижеприведенного типа, поскольку тиазолидиновый цикл является аналогом фуранозного фрагмента. Диарилтиазазолины действительно проявляют противовирусное действие в отношении вирусов HIV-1 и HIV-2.



$R', R'': Cl, F;$

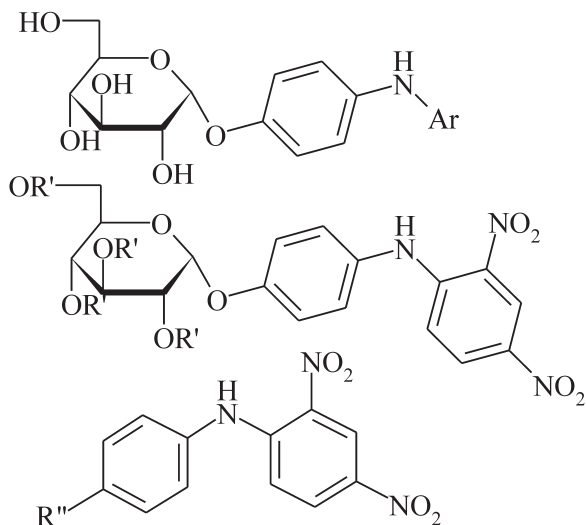


Следует отметить, что хлорпроизводные более активны, чем соответствующие фторпроизводные. Противовирусное действие в отношении HIV-2 наблюдается при концентрации соединений, равной их токсичности.

Наиболее удачные примеры структурных аналогов природных нуклеозидов на основе производных бензола будут приведены в разделе 5.

Глюкозиды, полученные на основе производных *para*-аминофенола, являются ингибиторами глюкозидазы, чем, очевидно, объясняется их анти-ВИЧ-активность. Более того, диариламины также проявили себя довольно активными ингибиторами ВИЧ.

Соединения, принадлежащие к группе ароматических О-ацилированных гидроксисоединений, были подробно изучены с точки зрения активности в отношении вируса CMV. С этой целью проанализировано соотношение между структурой и анти-вирусным действием у 79 веществ, являющихся ингибиторами ДНК-полимеразы. Оказалось, что среди соединений, содержащих в качестве фрагментов R^1 , R^2 и R^3 только одну функциональную группу, наименее предпочтительными являются *орто*-замещенные

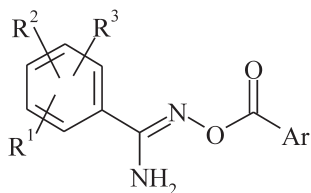


Ar: 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, 2,6-(NO₂)₂C₆H₃, 3,4-(NO₂)₂C₆H₃,
2,4,6-(NO₂)₃C₆H₂;

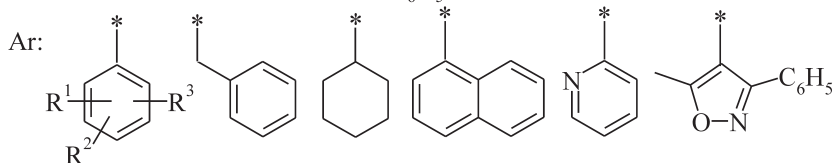
R': MeC(O), EtC(O), MeCH₂C(O), Me(CH₂)₁₄C(O);

R'': OH, OMe, O(CH₂)₇Me, C(O)OEt, C(O)O(CH₂)₈Me.

производные (IC₅₀ > 100 μM). Наиболее активными оказались *орто-пара*-дизамещенные изомеры (IC₅₀ — 3–20 μM).

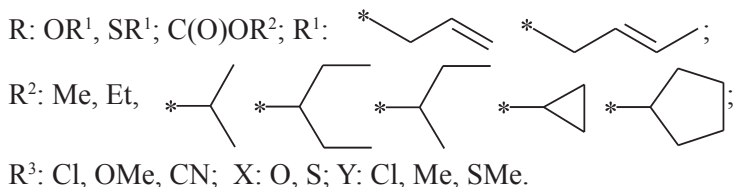
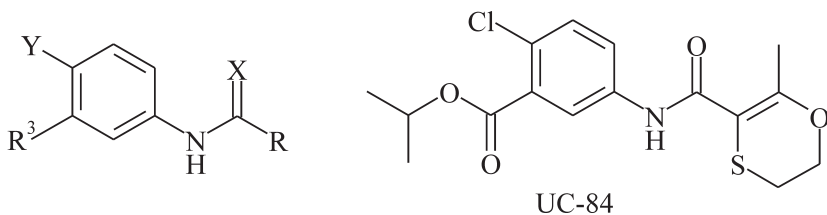


R¹, R², R³: H, F, Cl, Br, Me, OMe, C₆H₅;



Природа заместителя Ag также существенно влияет на противовирусную эффективность, и наилучшими оказались результаты при использовании гетероциклической изоксазольной группы ($IC_{50} \sim 0,7 \mu M$).

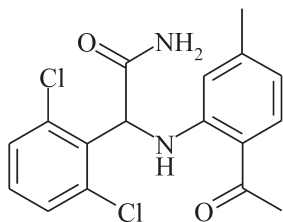
Биологическая активность производных карбоксанилида была изучена в широком ряду (270 веществ) с целью поиска более активных субстанций, чем прототип — высокоэффективный анти-HIV-1 агент — UC-84.



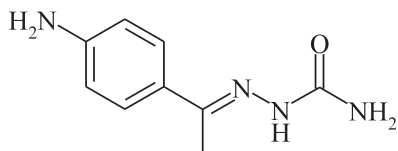
Наиболее активными проявили себя соединения, содержащие в качестве заместителя R² *изо*-пропильную группу ($EC_{50} = 0,004–0,04$ мг/мл). Эффективность этих представителей ряда соизмерима с показателями препарата «невирапин». Принцип действия соединений основан на ингибировании вирусного фермента RT.

Молекула соединения, известного в качестве активного ингибитора ВИЧ — лоривида, содержит одновременно структурный элемент аминокислоты и ацетофенона. Противовирусное действие препарата обусловлено его способностью ингибировать обратную транскриптазу. Считается, что расположение ароматического фрагмента, аминогрупп и карбонила благоприятно сказывается на способности соединений образовывать прочный комплекс с вирусным ферментом RT.

Семикарбазон и его тиюреидный аналог эффективно защищают клетки от ВИЧ в экспериментах *in vivo*, что также можно объяснить его способностью ингибировать обратную транскриптазу.

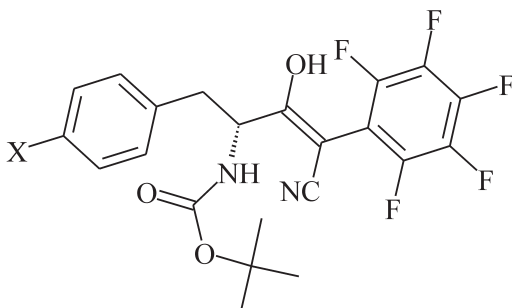


лоривид

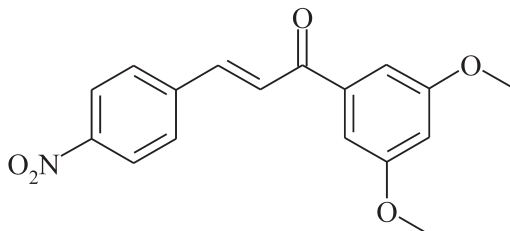


семикарбазон

Элементы структуры енолизированных соединений [VS-215 (X: H) и VS-261 (X: OH)] обнаруживают определенное сходство со строением аномальных псевдопептидов, примеры которых приведены в разделе 2. С этой точки зрения вполне объяснимы свойства этих веществ как сильных ингибиторов ретровирусной протеазы и активных анти-ВИЧ-агентов.



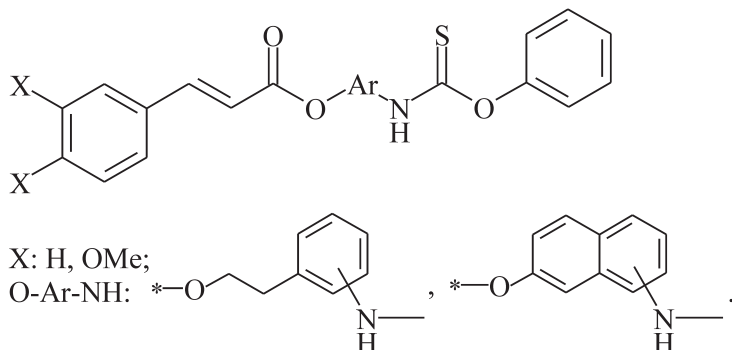
Халконы, так же как и предыдущие соединения, содержат в своей структуре два бензольных фрагмента, соединенных углеводородной цепью с атомом кислорода. Это позволяет объединить их в одну группу веществ если не по принципу действия, то по принадлежности к одному классу химических соединений.



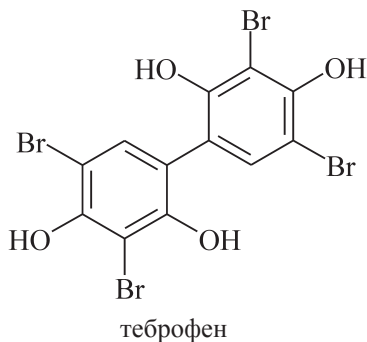
Нитрохалкон и его аналоги оказались активными противовирусными агентами в отношении герпесвирусной и полиовирусной инфекций (EC_{50} — 16 мкг/мл).

В нижеприведенных соединениях тоже можно найти определенное сходство как с енолами, так и с халконами. Тем не менее принцип их действия другой. Как и у эфира кофейной кислоты на основе глюкозы (2,3-дикафеоилметилглюкозид), их противовирусное действие обусловлено ингибирующей способностью в отношении ВИЧ-интегразы.

Отмечена наиболее высокая противовирусная активность именно эфиров кофейной кислоты типа (X: OH, $IC_{50} \sim 3-7 \mu M$).

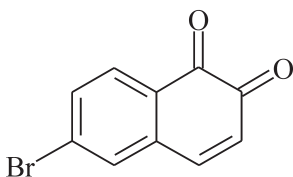


Препарат «теброфен», принадлежащий к группе дифенилов, так же как риодоксол (см. с. 37), содержит в бензольных циклах по несколько гидроксильных групп и атомов галогена.

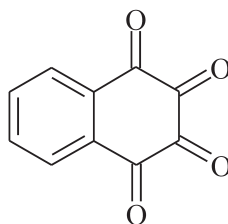


Вероятно, этим объясняется сходство их клинического применения. Так же как риодоксол, теброфен применяют при лечении заболеваний, вызванных вирусами простого герпеса и *Herpes zoster*.

Наиболее простыми представителями противовирусных соединений, содержащих нафталиновое ядро, являются бонафтон и оксолин. Известно, что бонафтон подавляет синтез вирусных структурных белков и процесс сборки капсида.



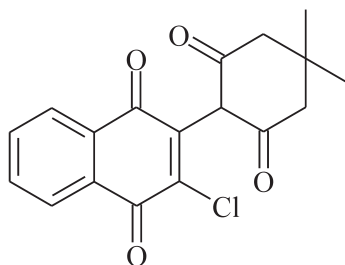
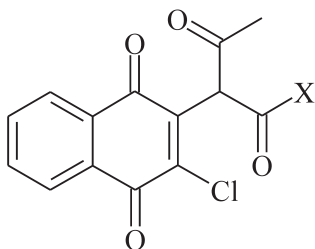
бонафтон



оксолин

Спектр противовирусного действия этих препаратов в целом сходен. Они применяются при лечении некоторых видов аденовирусных инфекций, а также заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса.

Используя принципы структурной аналогии, можно предсказать целесообразность исследования 1,4-нафтохинонов на предмет их антивирусной активности.

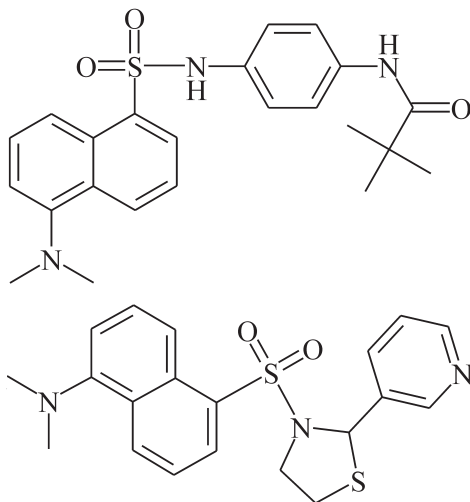


тетракетон

X: Me, OEt, OCH₂-C₆H₅, OCHMe₂.

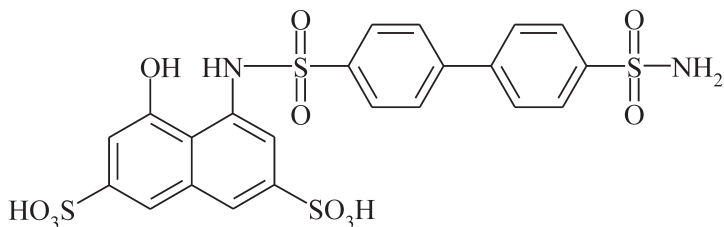
Соединения действительно оказались способными связывать CMV-протеазу и подавлять цитомегаловирусы. Наименее активным оказался тетракетон, а наиболее предпочтительным — бензиловый эфир (X: OCH₂C₆H₅, IC₅₀ — 0,73 μM).

Трудно объяснить использование дансилсульфонамида в противовирусной терапии, поскольку его строение существенно отличается от вышерассмотренных дикетонов. Вполне вероятно, что биологический эффект обнаружен при попытке ввести люминесцентную «дансильную» метку. Тем не менее амид и его аналоги проявляют анти-CMV-активность на уровне ганцикловира.

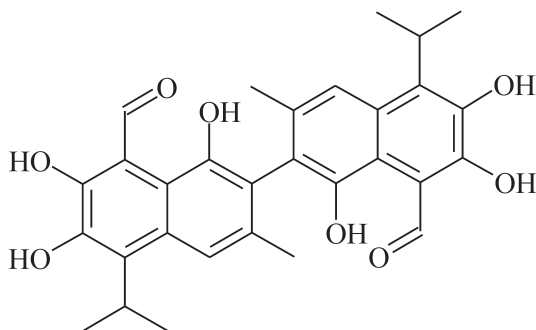


NNRTI IC_{50} — 3,35 μM

Сульфонамиды, полученные с участием нафтиламинов, подавляют вирусы HIV-1 и HIV-2. Нижеприведенное соединение оказалось наиболее предпочтительным, поскольку концентрация препарата, достаточная для уничтожения зараженных клеток, почти в три раза ниже токсической для здоровых клеток (EC_{50} — 7,6 μM для HIV-1, EC_{50} — 36 μM для HIV-2, CC_{50} — 98 μM).

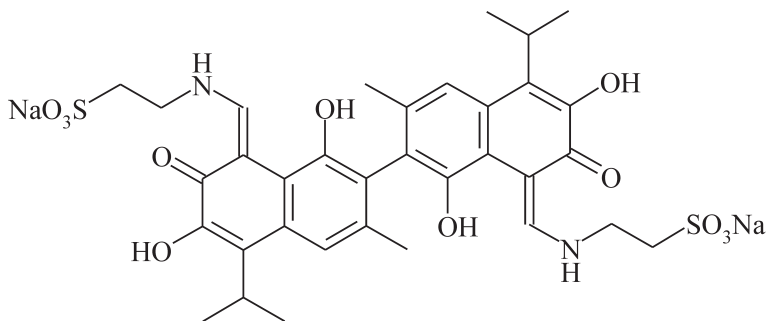


Госсипол — природное соединение, выделенное из корней хлопчатника, — проявляет активность в отношении вирусов разного типа. Применение препарата ограничивается практически полной нерастворимостью в воде.



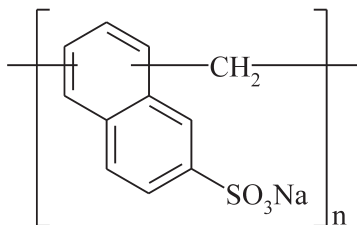
госсипол

Частично проблема получения растворимой формы госсипола решается введением ионогенных сульфатных групп, как это видно на примере мегосина.



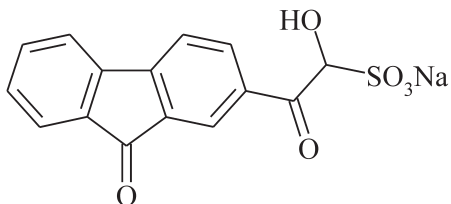
мегосин

Наконец, активным в отношении ВИЧ-инфекции оказался препарат PRO-2000. Этот полинафтилформальдегидный полимер нарушает стадию адсорбции вируса HIV на клеточной стенке, затрудняя процесс ее инфицирования.



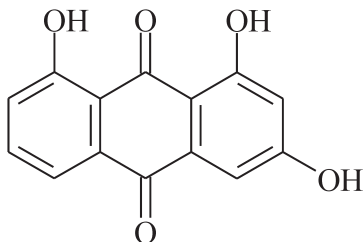
PRO-2000

Бисульфитное производное 2-флуоренилглиоксаля известно в медицинской практике в качестве противогерпетического препарата «флореналь».



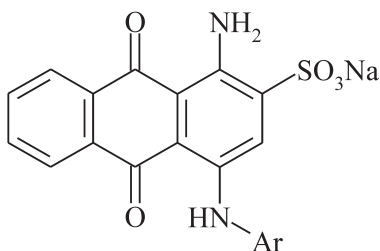
флореналь

Известен целый ряд производных антрахинона, проявляющих противовирусную активность. Так, хризофановая кислота способна подавлять полиовирус типа 2 и 3 в очень низкой концентрации (EC_{50} — 0,21 μM для типа 2 и 0,02 μM для типа 3 полиовируса). Следует заметить, что 1,8-дигидроксиантрахинон не проявил противовирусного эффекта, сравнимого с действием этой кислоты.

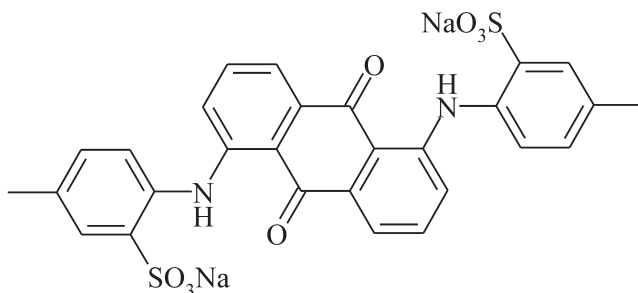


хризофановая кислота

Многие производные антрахинона, принадлежащие к обширной группе антрахиноновых красителей, также показали себя сильными антивирусными соединениями *in vitro* в отношении цитомегаловируса. Наиболее высокое действие проявили соединения указанного ниже типа и диариламин — «ализариновый фиолетовый R» (EC_{50} — 4–30 μM).



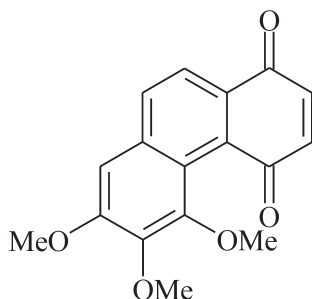
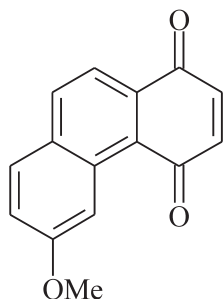
Ar: 4-[MeC(O)NH]C₆H₄, 2,4,6-Me₃C₆H₂, 3-Me-5-SO₃Na-C₆H₃.



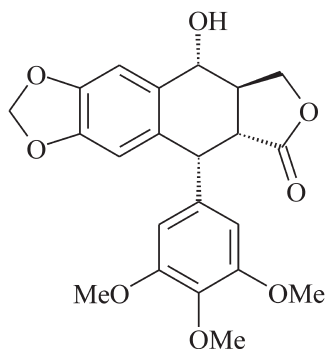
ализариновый фиолетовый R

Подробности механизма действия антрахинонов неизвестны, однако возможно участие ионогенных молекул в ингибировании стадии слияния клеточной и вирусной мембран, а также не исключена интеркаляция ДНК, т. е. включение планарных полициклических антрахиноновых структур между звеньями ДНК.

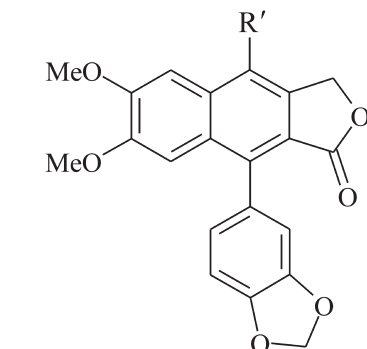
В отличие от антрахинонов, представители фенантренидионов почти полностью оказались лишены антиретровирусной активности. Исключением оказались соединения



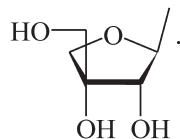
Лекарственный препарат «подофиллотоксин» используется в медицине для лечения остроконечных кондилом — заболевания, имеющего вирусную этиологию. Приведенные структурные аналоги подофиллотоксина также являются активными антагонистами вируса везикулярного стоматита. Оказалось, что для соединений этой группы одним из существенных факторов, влияющих на противовирусное действие, является расположение карбонильной группы. При примерно одинаковых показателях цитотоксичности (63 мг/мл) соединения — аналоги подофиллотоксина оказались во много раз более активными (MIC — 0,06–0,25 мг/мл), нежели изомерные лактоны (MIC — 16 мг/мл).

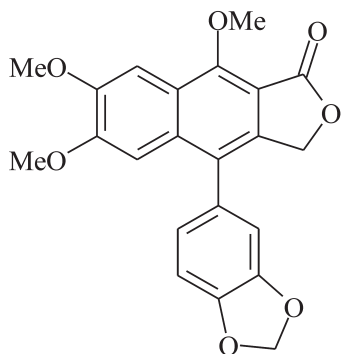


подофиллотоксин

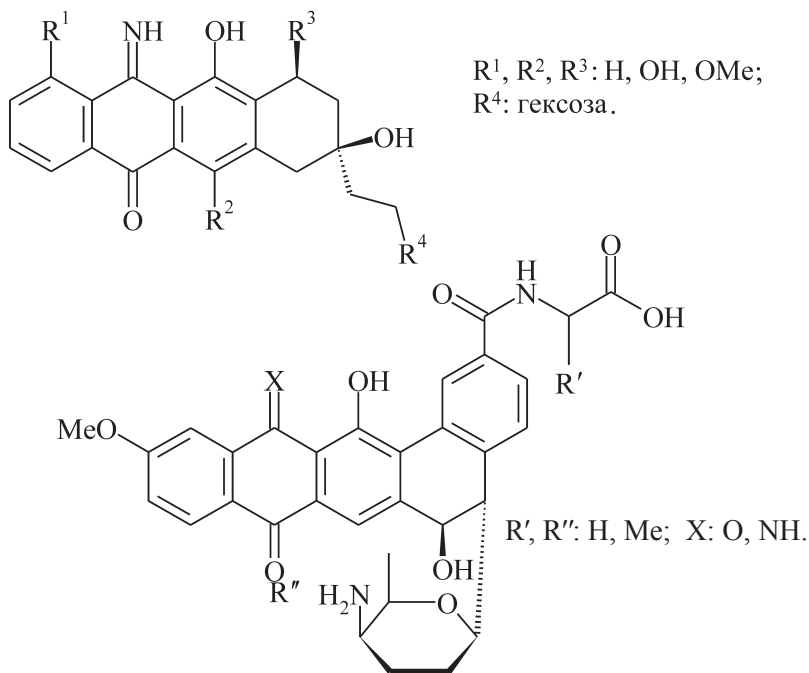


R': H, OH, OMe,



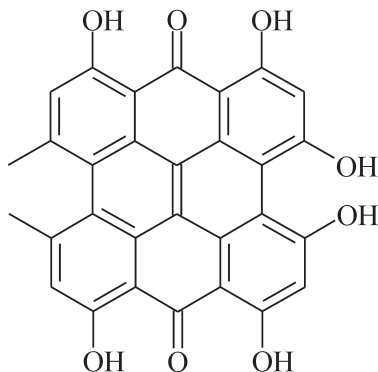


Полициклические конденсированные ароматические соединения образуют ряд антибиотиков, таких как антрациклины и пр. Указанные ниже соединения проявляют противовирусное действие в отношении, например, вируса ВИЧ, причем концентрация соединения, достаточная для ингибирования вируса, составляет 5 мг/мл.



В молекулярном строении этих антибиотиков можно найти некоторые общие структурные элементы, такие как присутствие группы NH, расположение гидроксильной группы в ароматическом цикле и пр.

Наконец, «самым» полициклическим из приведенных в этом обзоре ароматических соединений является природный полициклический хинон — гиперицин.



гиперицин

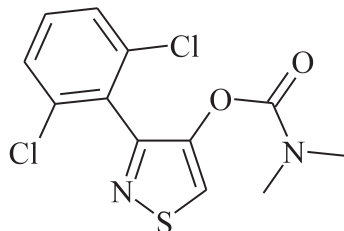
Это соединение обладает сильным противовирусным действием в отношении ВИЧ. В строении макромолекулы гиперицина можно найти много общего с хризофановой кислотой (см. с. 46), что может быть причиной его активности.

4.2. Гетероциклические соединения

Эта группа противовирусных соединений очень неоднородна по составу, поскольку содержит самые разнообразные гетероциклические фрагменты, включающие различное число циклов в молекулах, разный их размер, количество и вид гетероатомов. Поэтому порядок изложения материала в этом разделе построен по принципу структурной общности гетероциклов и их ансамблей.

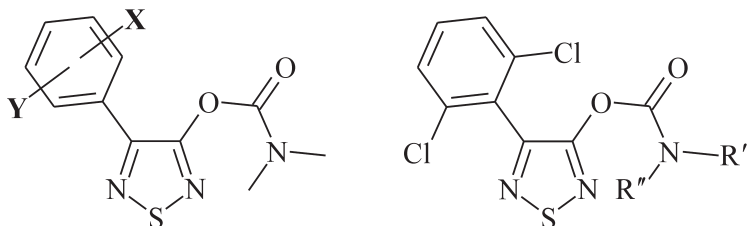
Одна из групп гетероциклических противовирусных соединений относится к производным угольной кислоты — амидам, мочеvine,

тиомочевине и пр. Так, карбамат, построенный с участием изотиазольного цикла, проявляет активность в отношении вируса HIV.



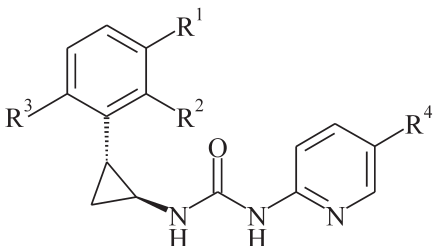
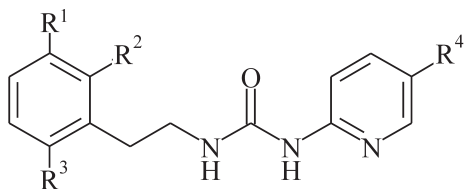
Противовирусное действие проявляют также соединения, содержащие в бензольном цикле гидроксильную, карбоксильную, нитрильную группы, атом кислорода карбонильной группы может быть заменен на серу или азот без потери активности, а диалкиламиногруппа может содержать разнообразные алкильные фрагменты.

Соединения ряда 1,2,5-тиадиазола сходны по строению с карбаматами и действие их в отношении ВИЧ вполне очевидно.



Среди соединений наиболее высокой активностью обладает 2,6-дихлорфенилпроизводное, к тому же его ХТИ наивысший. Однако и токсичность многих представителей этой группы гораздо выше.

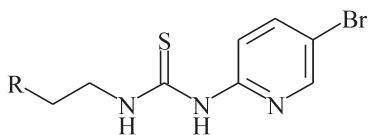
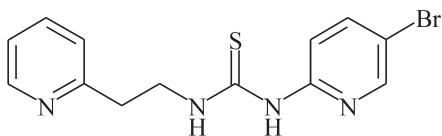
Среди производных мочевины особое место занимают α -пиридилкарбамида, ингибирующие вирус HIV. Так, нижеуказанные соединения проявляют активность, соизмеримую с препаратами «тровирдин» и «невирарпин». Для соединений, содержащих циклопропильный фрагмент, предпочтительным является *анти*-расположение заместителей в циклопропане.



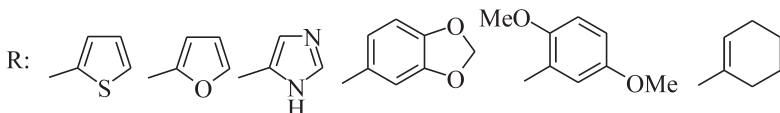
R^1 : H, F, OMe, OEt, NMe₂, C(O)Me, C(O)Et;

R^2 : H, F, Cl, OH; R^3 : F, Cl, OMe; R_4 : Cl, Br, CN.

Замена мочевины на тиомочевину приводит к дальнейшему повышению противовирусного (и прежде всего анти-ВИЧ) действия соединений. Например, пиридилтиомочевина известна в качестве препарата «тровирдин», являющегося очень сильным ингибитором вируса.



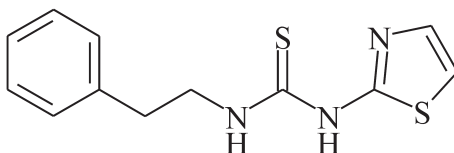
тровирдин



Дальнейшие исследования зависимости противовирусного действия соединений этого ряда от особенностей их строения показали, что присутствие заместителя (и прежде всего брома) в *мета*-положении пиридинового фрагмента является фактором, существенно влияющим на степень активности веществ. В то же время второй

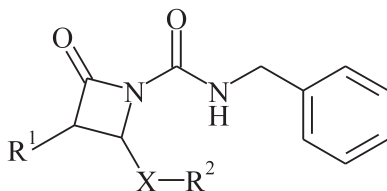
пиридинильный цикл, расположенный на краю этильной группы, может быть заменен без потери биологической активности другим гетероциклическим, ароматическим или даже карбоциклическим фрагментом. Биохимическими исследованиями установлено, что соединения этой группы являются сильными ингибиторами обратной транскриптазы и принадлежат к обширной группе веществ, так называемых NNRTI (нуклеозидные аналоги обратной транскриптазы ингибиторы).

Замена α -пиридинильного фрагмента 2-тиазолильным также оказалась рациональной с точки зрения поиска активных противовирусных средств.



Такая замена пиридинового цикла на тиазол может показаться произволом, однако (см. разд. 5) размер атома серы соответствует параметрам этильной группы (-HC=CH-). Как видно из приведенных примеров, карбамидный или тиокарбамидный фрагмент, соединенный с гетероциклом, является очень важным для способности соединения образовывать комплекс с обратной транскриптазой.

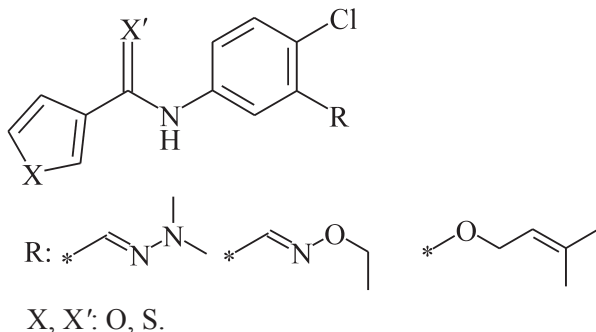
Присутствие карбамидной группы вполне очевидно и в приводимых ниже соединениях, принадлежащих к группе β -лактамов. Эти гетероциклические карбамиды проявляют ингибирующее действие в отношении вируса CMV.



R^1 : H, Me; R^2 : Alk, Ar, Het; X: O, CH_2 .

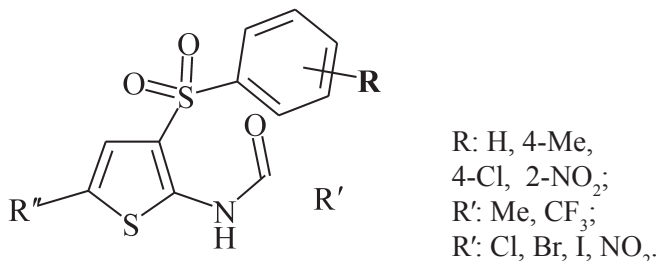
Такая модификация мочевин наводит на мысль о том, что диаминокарбонильный фрагмент может быть внедрен целиком или отчасти в гетероциклическую конструкцию либо представлен амидной группой.

Примером амидов такого рода являются производные фурана и тиофена.



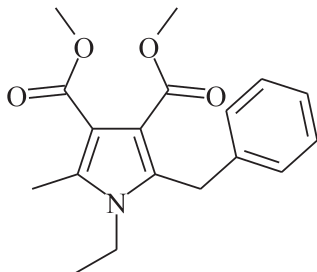
Соединения, принадлежащие к этой группе, являются сильными ингибиторами обратной транскриптазы. Так, концентрация, достаточная для ингибирования фермента (IC_{50}) тиокарбосанилидом UC-781 (X: O; X': S; R: $-OCH_2-CH=CHMe_2$), составляет $0,02 \mu M$.

Амиды, построенные на основе тиофена, хотя и отличаются от гетарилмочевин и тиомочевин, все же обладают определенным сходством с ними. К тому же они проявляют довольно высокую активность в отношении вирусов различного типа.

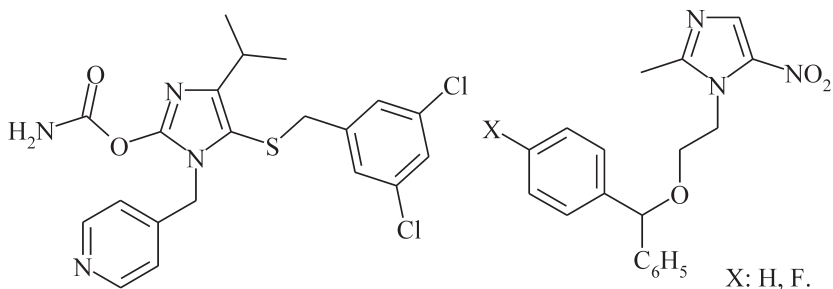


Соединения, содержащие заместители в тиофеновом ядре, не только обладают более высокой активностью, но и более токсичны.

Допустимы и некоторые другие отступления от канонической «амидной» модели. Например, полностью замещенный пиррол, обладающий высокой анти-ВИЧ-активностью, не содержит амидные группы, однако такая модификация представляется несущественным отклонением хотя бы потому, что сложноэфирная группа легко может превратиться *in vivo* в амидную.



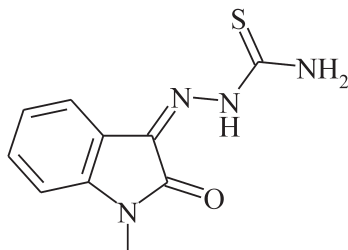
Имидазольный цикл сам по себе является циклическим вариантом амидной группы, поэтому неудивительно, что соединения, указанные ниже, проявляют противовирусное действие в отношении HIV-1, будучи ингибиторами обратной транскриптазы.



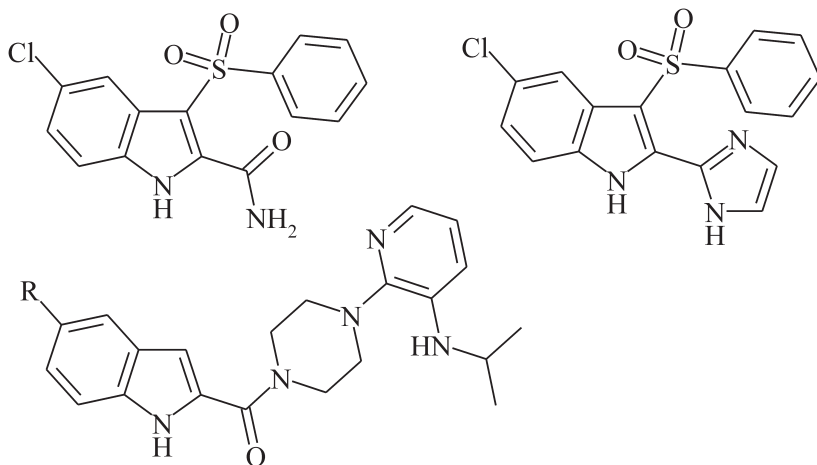
Присутствие в бензольных циклах соединения имидазольных атомов хлора или алкильных заместителей неблагоприятно сказывается на противовирусном действии этих веществ.

Лекарственный препарат «метисазон», используемый при профилактике оспы, является индольным производным тиосемикарбазона

и в его структуре легко видеть тиюреидный фрагмент, часто встречающийся среди примеров, приведенных выше.

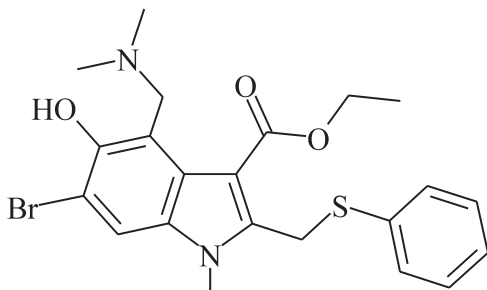


Многие противовирусные производные индола содержат амидную или карбоксильную группу, что представляется вполне объяснимым. Такая идеология использована при конструировании других соединений индольного ряда — активных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ. Циклоалкилимид (R: $\text{NH-SO}_2\text{Me}$) известен под названием «делабирдин».

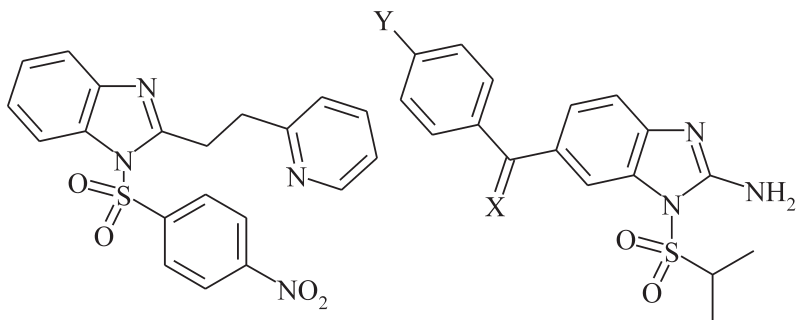


R: H, $\text{NH-SO}_2\text{Me}$.

Так, арбидол, применяемый при профилактике гриппа, является сложным эфиром 3-индолилкарбоновой кислоты.

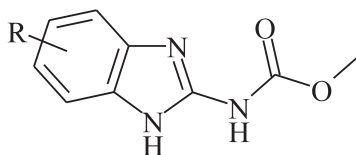


Как уже указывалось выше, имидазол можно рассматривать в качестве циклического аналога амидинов. Поэтому неудивительно, что среди представителей бензимидазолов нередко находят противовирусные соединения. Так, N-арилсульфонилбензимидазол проявляет высокую активность в отношении вируса Coxsackie B5, фторфенилбензимидазол (X: $\text{CH-C}\equiv\text{CH}$; Y: F) подавляет вирус полиомиелита, а оксимное производное (X: N-OH; Y: H), известное под названием «энвироксим», обладает антириновирусным и анти-энтеровирусным действием.



X: $\text{CH-C}\equiv\text{CH}$; Y: F;
X: N-OH; Y: H.

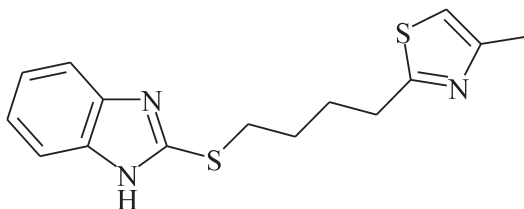
Карбаматы на основе бензимидазола также проявляют противовирусную активность в отношении меланомы, имеющей вирусную этиологию.



R: H, OH, NH₂,
CO₂H, CO₂Alk.

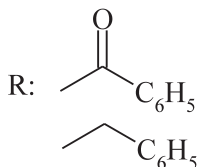
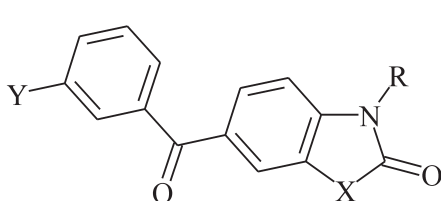
IC₅₀ — 4,29 μM

Иранские исследователи обнаружили, что соединение



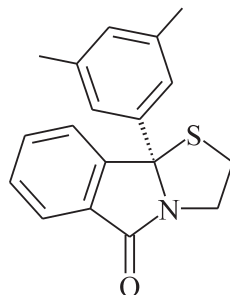
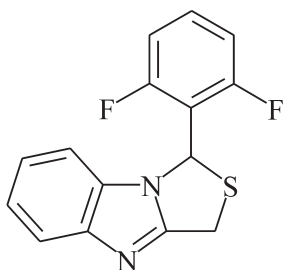
и его аналоги проявляют активность в отношении риновирусов и вируса Coxsackie B1.

Бензоксазолы и бензтиазолы подавляют репродукцию вирусов HCMV и VZV, при этом ХТИ соединений составляет 10–20.

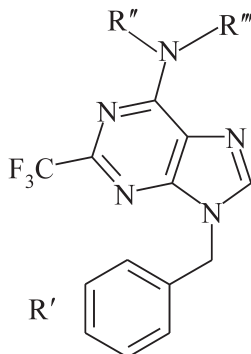
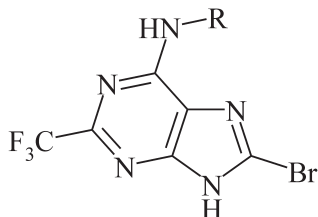


X: O, S;
Y: H, F.

Трициклические конденсированные соединения на основе бензоазолов — тиазолил[4,3-а]бензимидазол и тиазолилизиндол — эффективные антиретровирусные соединения, интересные, прежде всего, их активностью в отношении вируса HIV-1 (EC₅₀ — 0,21 μM и 0,01 μM соответственно). Механизм действия этих соединений обусловлен ингибированием вирусной обратной транскриптазы ВИЧ.



Противовирусная активность соединений, содержащих пуриновый цикл, обусловлена тем, что эта гетероциклическая система является основой природных нуклеозидов — мономеров нуклеиновых кислот. Поэтому такие молекулярные структуры способны образовывать прочный комплекс с обратной транскриптазой. Действительно, 2-трифтометилпурины проявляют ингибирующее действие в отношении вирусов гриппа А и риновирусов.

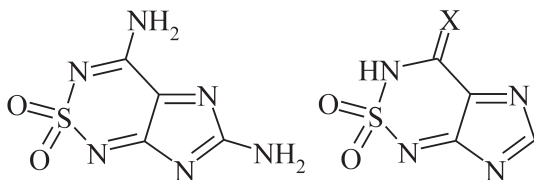


R: H, Me, Et, Pr, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, ;

R': H, Me, F, Cl, Br, OH, OAlk, NO_2 , NH_2 , NHR;

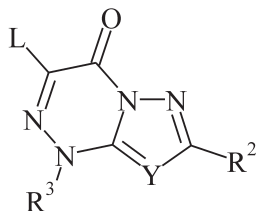
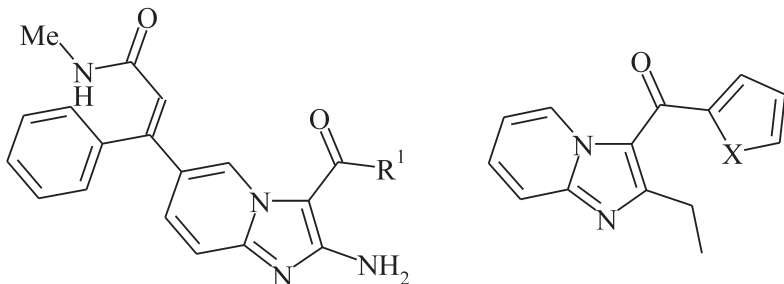
NR''R''': NMe₂, NHA_r.

Своеобразным аналогом пуринов являются имидазосульфазидиндиоксиды. Эти соединения проявили активность в отношении цитомегаловируса и вируса иммунодефицита человека.



X: O, S.

Еще один пример азолазиновых структур приведен на следующей схеме. Индолизины — группа гетероциклических соединений, содержащих мостиковый атом азота, — сами по себе не проявляют противовирусное действие, однако при включении атомов азота в цикл обнаруживается их генетическое сходство с бензимидазолами и пуринами.



R¹: Me, CMe₄, C₆H₅, 4-F-C₆H₄;

X: O, S;

R²: H, Me, Ar, SMe;

Y: N, CH, CBr, CCN, CNO₂, CCO₂Et;

R₃: H, Me, Et, Pr, Bu, CH₂C₆H₅;

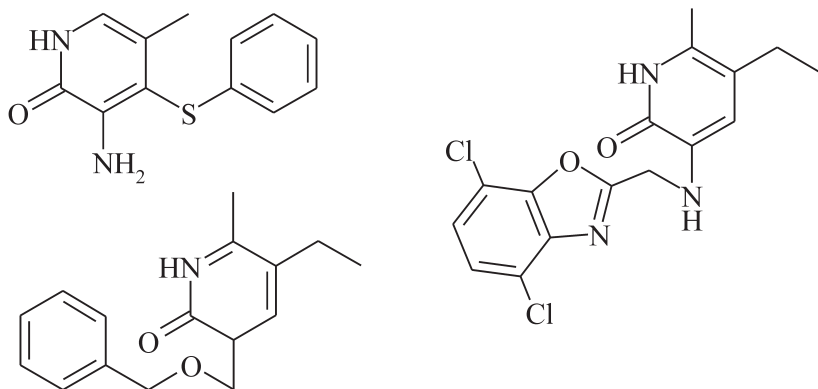
L: NO₂, NH₂, NHAlk, SAlk.

Так, при рассмотрении структуры соединения можно найти его сходство с бензимидазолами. Эти имидазо[1,2-*a*]пиримидины проявляют высокую активность в отношении риновирусов.

3-Гетаролимидазопиридины оказались эффективными ингибиторами ВИЧ-1-обратной транскриптазы, что говорит о потенциальной возможности их использования при лечении приобретенного

иммунодефицита. Наконец, пиразоло- и триазолотриазиноны оказались способны *in vitro* подавлять репродукцию вируса болезни Ауески. Биохимический механизм действия неизвестен, однако они вполне могут включаться в процесс синтеза вирусных нуклеиновых кислот.

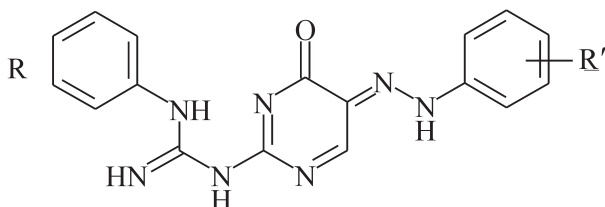
Противовирусные соединения ряда пиридина не ограничиваются уреидопроизводными, примеры которых приведены выше. Другой, менее очевидный вариант предполагает эндоциклические формы амидов на основе азинов. Примеры таких соединений приведены на следующей схеме.



В структурах приведенных соединений, являющихся активными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1, легко можно обнаружить амидный фрагмент и даже «псевдоуреидную» структуру. Кроме того, соединение обладает большим сходством с ациклическими аналогами цитозина, и это приближает его к разряду нуклеозидных производных.

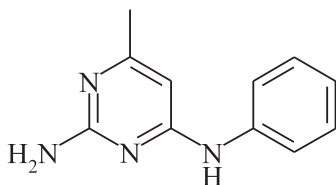
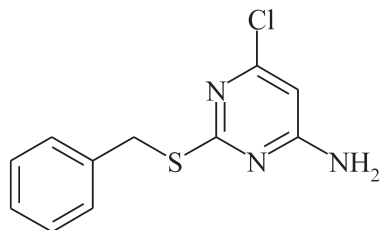
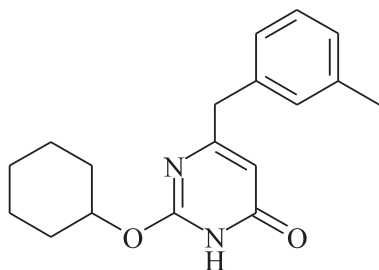
Гораздо большее сходство с амидами наблюдается в структуре пиридинонов, которые также представлены в ряду противовирусных препаратов. Так, 2-гуанидилпиримидин содержит в своем составе аналог мочевины — гуанидиновый фрагмент, а также эндоциклическую амидную группу в пиридиноне. Таким образом,

в молекулярной структуре соединения присутствуют элементы, формально необходимые для проявления веществом антивирусного действия, что и наблюдается на практике.



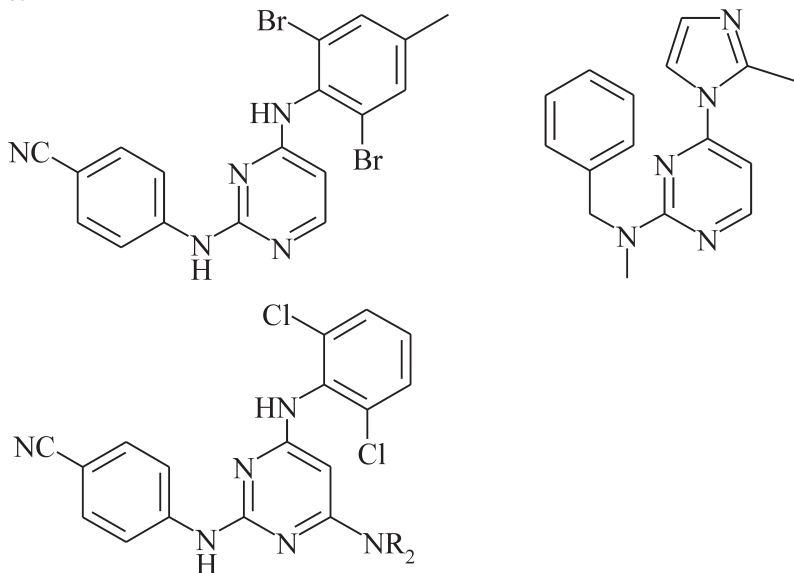
R, R': H, CF₃.

Следующая группа пиридинов проявляет сильное анти-ВИЧ-действие. Все эти соединения относятся к группе NNRT-ингибиторов, хотя, как и в случае с пиридоном, пиридиндион чрезвычайно похож на ациклонуклеозид тимина.



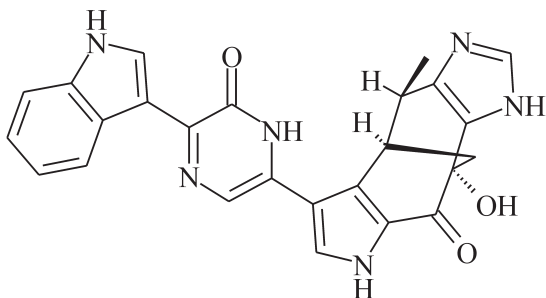
Как видно из строения последнего из приведенных пиридиновых производных, которое ингибирует вирус HIV-1, присутствие в молекуле карбонильной группы не является обязательным

условием для появления противовирусных свойств. Следующие примеры диаминопиримидинов подтверждают справедливость этого заключения. 2,4-Диарилпиримидин уже при низких концентрациях ($IC_{50} = 0,0007 \mu M$) проявляет защитные свойства от вируса ВИЧ-1, гетероциклический ансамбль эффективно подавляет репродукцию HCMV ($IC_{50} = 0,01 \mu M$), а триаминопиримидин ингибирует ВИЧ-1 при очень небольших значениях концентрации IC_{50} ($0,003 \mu M$).

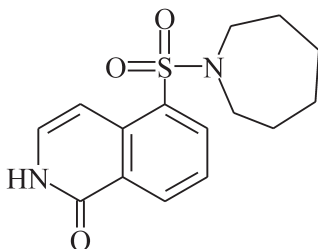


Наконец, тризамещенные 1,3,5-триазины также проявили себя активными в отношении HIV-инфекции.

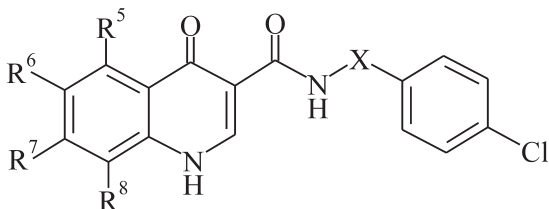
В свете приведенных представлений о структурных элементах противовирусных соединений не вызывает удивления тот факт, что алкалоид пиразиновой структуры — драгмадин F проявляет значительную активность в отношении вирусов HSV-1 и HIV-1 (EC_{50} составляет $95,8 \mu M$ и $0,91 \mu M$ соответственно).



Конденсированные гетероциклические молекулы на основе азидов также нередко встречаются среди противовирусных веществ. Аналог нафталинов является вируцидом умеренной силы.



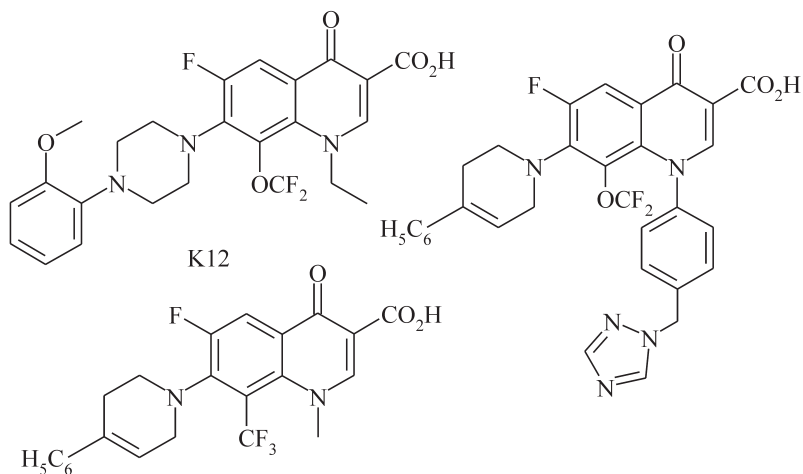
Другим известным примером бициклических азидов являются хинолоны-4, широко известные в качестве сильных антибиотиков. Оказалось, что многие представители этой группы проявляют также противовирусные свойства, и неудивительно, что среди них присутствуют амиды и гидразиды.



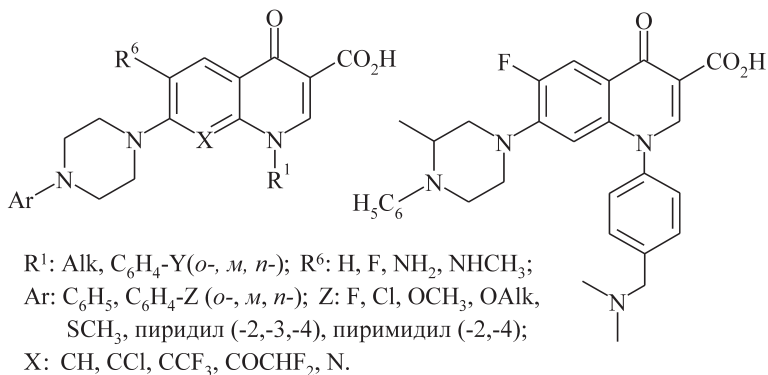
R^5, R^6, R^7, R^8 : H, Hal, Alk, OAlk;

X: CH_2 , N.

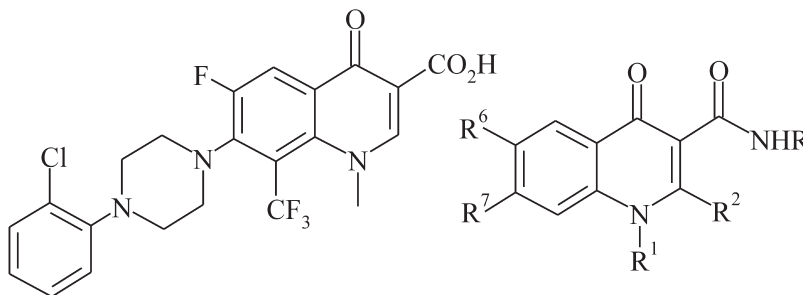
Препарат К-12 и его аналоги активны в отношении широкого спектра вирусов: ВИЧ-1 (EC_{50} — 0,2–0,6 μ M), ВИЧ-2, HSV-8, ЦМВ (EC_{50} — 6,9 μ M), ВЗВ, вируса Синдбис, везикулярного стоматита, РСВ, реовирусов, параинфлюенцавируса и пр.



Для нижеприведенных фторхинолонов проведен анализ «структура – противовирусное действие» для библиотеки фторхинолонов (100 соединений). Выяснено, что присутствие аминогруппы в положении 6 ($R^6 = NH_2$), а также появление разветвленных алкильных заместителей в положении 1 (R^1 : $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$) приводит к снижению анти-ВИЧ-активности.



Современная динамика противовирусных исследований такова, что наиболее часто вещества, считающиеся перспективными в отношении противовирусного действия, испытывают, прежде всего, на анти-ВИЧ-активность. Такой подход, несмотря на определенную его целесообразность, все же ограничивает наши представления об антивирусных потенциях различных групп соединений. Так, лишь сравнительно небольшой ряд фторхинолонкарбоновых кислот и амидов исследован в отношении антицитомегаловирусного действия и обнаружена их активность.



$IC_{50} — 0,3 \mu M$

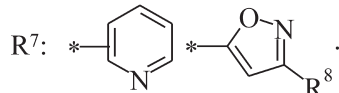
$R=R_2=R_6=H; R_1= Bu; R_7=4-Py$
 $EC_{50} — 5,2 \mu M$

$R, R_1: Alk, cycloAlk, Ar;$

$R^2: H, NH_2, OH;$

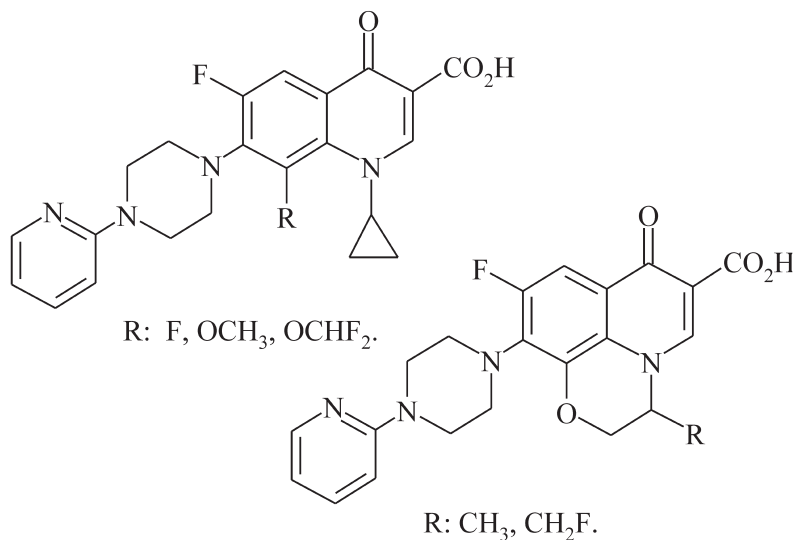
$R^6: H, F;$

$R^8: H, Me.$

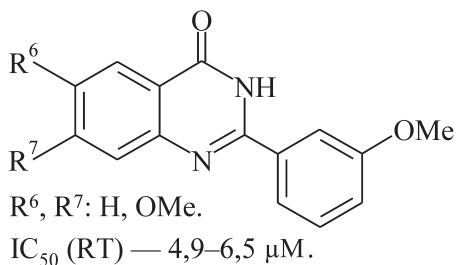
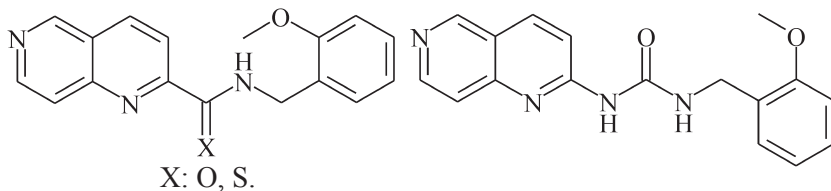


Наконец, 4-(2-пиридил)пиперазинопроизводные фторхинолонов проявили хорошую активность в отношении ВИЧ-1, причем для некоторых из них ХТИ оказывается больше 20.

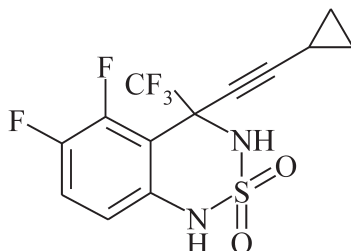
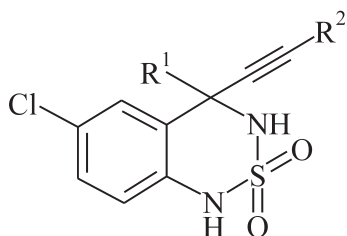
В отношении механизма действия хинолонов можно сказать, что их противомикробная активность обусловлена ингибированием ДНК-гиразы, однако существует предположение о том, что противовирусное действие этих соединений определяется способностью образовывать прочный комплекс с ретровирусной обратной транскриптазой.



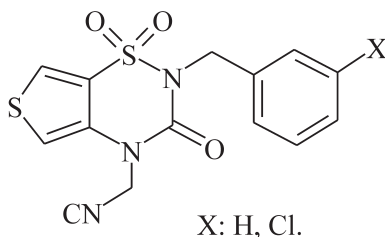
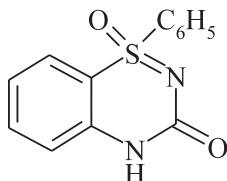
Амиды, тиамиды и уреиды 1,6-нафтиридина — сильные ингибиторы вируса CMV, что вполне объяснимо с точки зрения их структурной близости с многочисленными гетариламидами, приведенными выше. С этой точки зрения умеренная (в 10–15 раз меньшая в сравнении с подофиллотоксином) противовирусная активность хиназолонов также вполне объяснима.



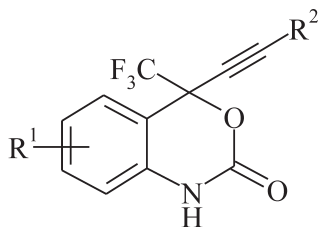
Другие аналоги хиназолона содержат эндоциклическую сульфонамидную группу, что обуславливает их сродство с обратной транскриптазой ВИЧ.



Установлено, что в дополнение к циклопропильному фрагменту присутствие трифторметильной группы резко повышает анти-ВИЧ-свойства. Бензотиадиазины, обладающие противовирусным действием, могут иметь также вид С.



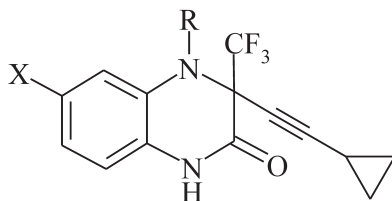
Соединения, принадлежащие к группе бензоксазинов, а также хиноксалины обладают большой структурной близостью к противовирусным хиназолонам, поэтому понятна их способность ингибировать клетки МТ-4, пораженные HIV-1. Ацилированный хиноксалинтион известен в качестве соединения, обладающего сильным анти-ВИЧ-действием.



R¹: 6-Cl, 6-NO₂, 6-NH₂, 5-F,

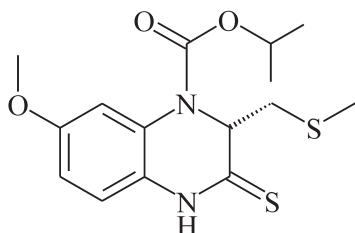
6-NH-C(O)CH₃;

R²: C₂H₅, CH(CH₃)₂, -*.

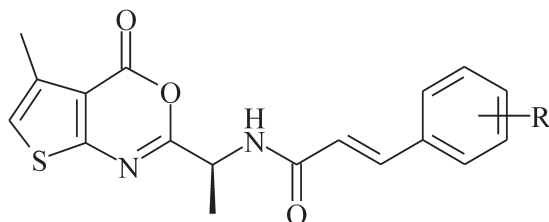


X: H, Cl, F;

R: C₂H₅, CH(CH₃)₂, -*.



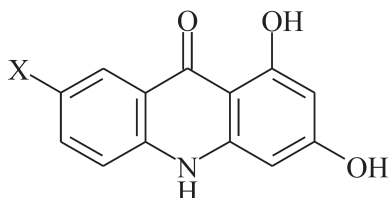
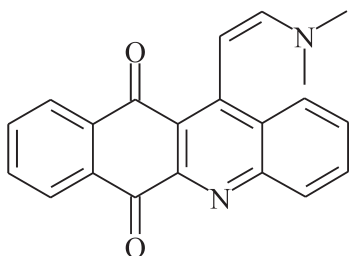
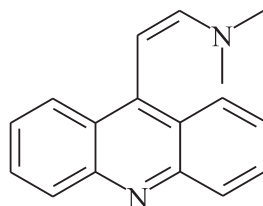
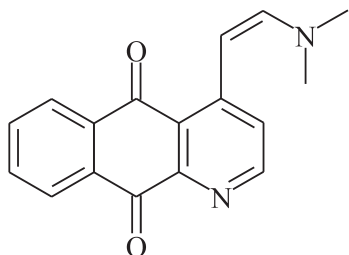
Исходя из положения о структурной аналогии бензольного и тиофенового циклов (атом серы является структурным эквивалентом группы –CH=CH–), становится понятным сходство хиразолонового ядра и тиено[2,3-*d*]тиазина, который проявляет анти-HSV-2-активность.



В то же время авторы работы указывают на его способность быть ингибитором ВИЧ-протеазы, но не обратной транскриптазы. Вероятно, здесь сказывается влияние фрагмента коричной кислоты.

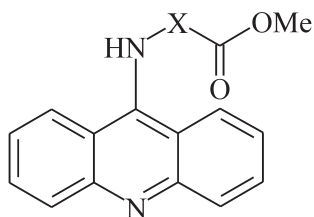
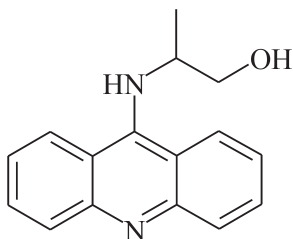
Полициклические гетероциклические соединения на основе азинов также известны, однако их распространенность существенно

уступает моно- и бициклическим молекулярным структурам. Так, линейные гетероциклы активно подавляют репликацию вирусов HSV и полиомиелита.

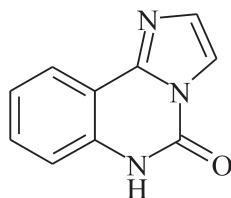


X: Cl, OH.

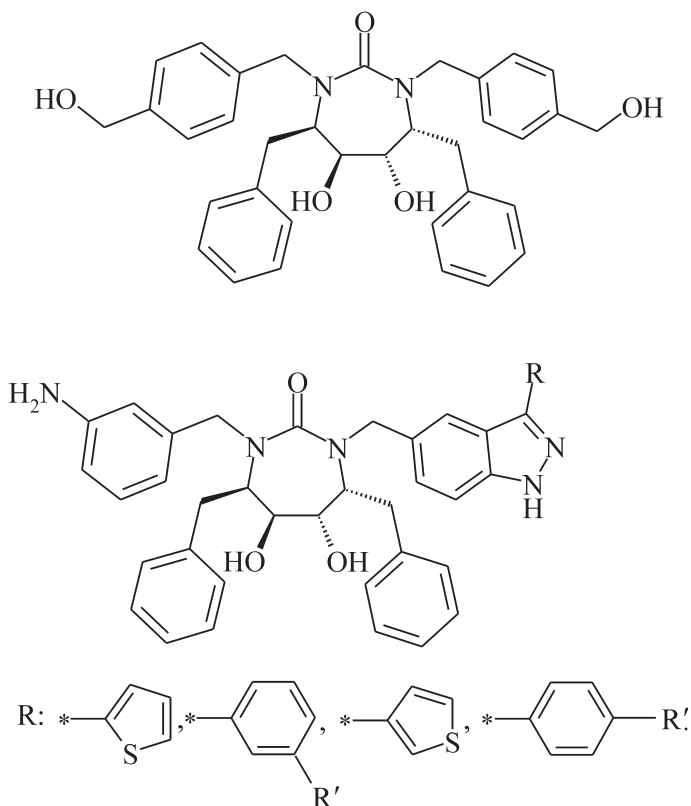
Аминоакридины также проявляют активность против HSV.



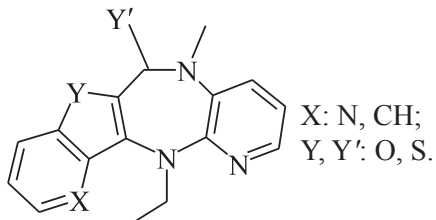
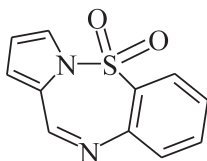
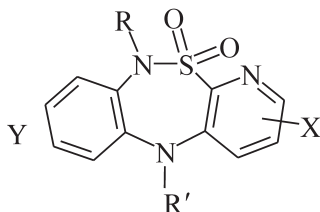
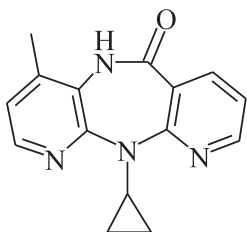
Рассматривая структуру ангулярного гетероцикла, можно обнаружить его сходство и с хиназолином, и с индолизидами, и с эндоциклическими мочевидами. Поэтому неудивительно, что это соединение проявляет свойства ингибитора обратной транскриптазы.



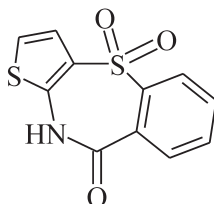
В структуре семичленных азотистых гетероциклов — диазепи-
нонов — легко наблюдается эндоциклический фрагмент мочевины,
причем природа окружающих циклических фрагментов может быть
различна, без потери соединениями противовирусных свойств.
Противовирусная активность соединений обусловлена их способ-
ностью ингибировать протеазу ВИЧ.



Среди представителей конденсированных азапинов самым из-
вестным является неврапин, применяемый в медицине для лече-
ния ВИЧ-1 и являющийся нуклеозидным ингибитором обратной
транскриптазы. На схеме также приведены некоторые наиболее
активные представители этого обширного ряда.

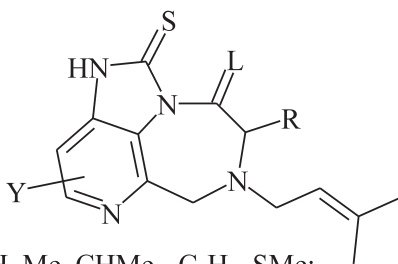
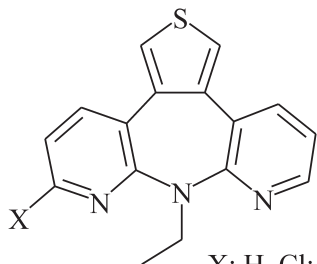


X: N, CH;
Y, Y': O, S.



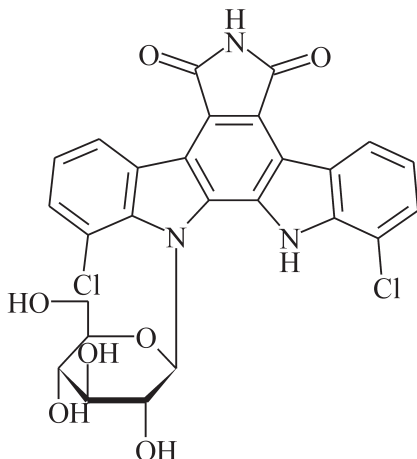
Следует отметить тот факт, что тиенилбенздиазепин практически не проявил противовирусное действие. Вероятно, здесь сказывается необходимость присутствия хотя бы одного азотистого гетероцикла кроме диазепина.

Среди производных азапина, проявляющих анти-ВИЧ-1-активность, представлены три- и тетрациклические структуры. Представители этой группы соединений рассматриваются обычно в качестве ингибиторов RT.

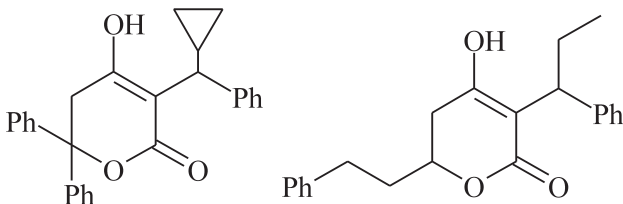


X: H, Cl; R: H, Me, CHMe₂, C₆H₅, SMe;
Y: H, Cl; L: O, S.

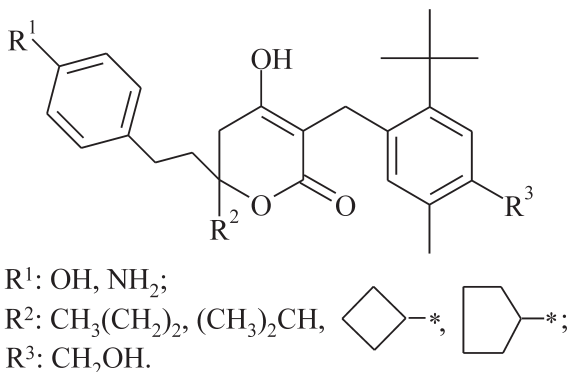
Наконец, среди полициклических соединений особое место занимают ребеккамицин и его агликоны, которые могут содержать гидроксильную группу или метоксигруппу. Ребеккамицин активен в отношении ВИЧ-1, а его агликоны испытывали на анти-НСМV-активность.



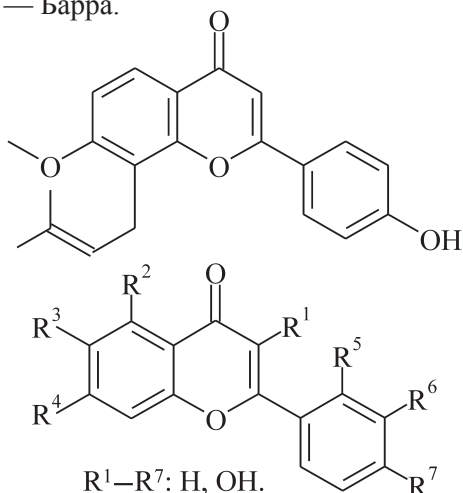
Особое место в ряду противовирусных препаратов занимают пиран и его производные. Эти соединения можно было бы принять за аналоги пиридона, который мы рассматривали выше, однако эндциклический О-атом не склонен к образованию прочных водородных связей и прочих комплексов. Поэтому пираны и их производные, скорее всего, образуют собственную группу противовирусных веществ. Характерным признаком таких пиранов является присутствие в α -положении карбонильного фрагмента, а в *para*-положении — енольной группы. Пираны нередко проявляют значительную анти-вирусную активность. Так, указанное справа соединение является кандидатом к клиническому применению в отношении ВИЧ-1.



Нижеуказанные соединения проявляют не слишком высокую анти-ВИЧ-активность, однако для нескольких представителей ряда ХТИ она превышает 100.

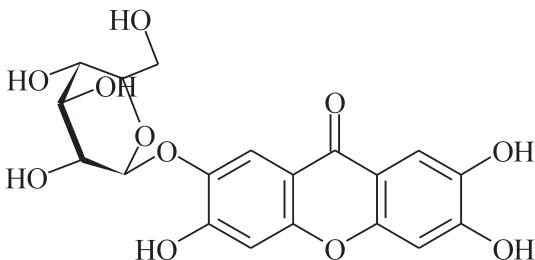


Бензопроизводные пиранов относятся к группе природных соединений — флавонов, играющих важную роль в клеточных окислительно-восстановительных процессах. Соединения этого ряда часто извлекают для медицинских целей из растительного сырья. Известный представитель флавонов препарат «флакозид» используется в медицинской практике для лечения герпесвирусных инфекций. Родственные флавоны проявили активность в отношении вируса Эпштейна — Барра.

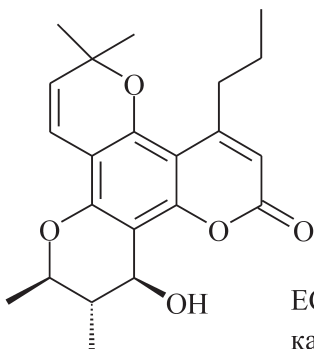


Суксдорфин оказался эффективен для подавления репродукции различных ретровирусов, причем его ХТИ в отношении ВИЧ составляет 40.

Другой представитель полициклических пиронов — глюкозид алпизарин — эффективен для лечения герпесвирусных инфекций на ранних стадиях развития.



Наконец, одним из наиболее перспективных соединений этой группы является каланолид — мощный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1.



EC_{50} — 0,03 μM
каланолид NNRTI

Соединения, принадлежащие к обширной группе азолазинов, имеющих в составе молекул конденсированные азотсодержащие циклы, являются структурными аналогами и пуринов, поэтому они могут быть использованы для создания на их основе мономеров нуклеиновых кислот. То же справедливо для азинов и азинсодержащих молекулярных структур.

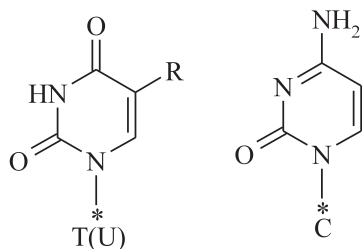
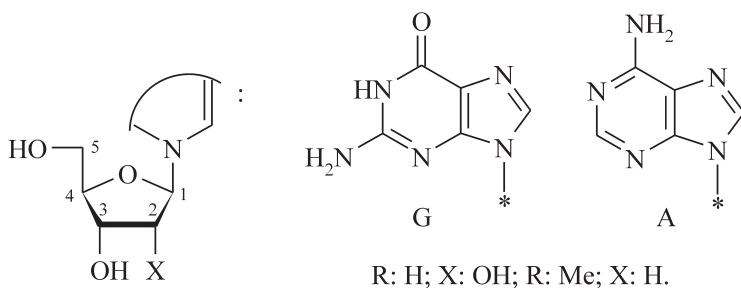
5. АНОМАЛЬНЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Аномальные нуклеозиды и их аналоги представляют собой группу соединений, наиболее широко представленную в списке противовирусных лекарственных препаратов. В большинстве современных публикаций, посвященных синтезу новых субстанций и изучению их противовирусного действия, также рассматриваются и аномальные нуклеозиды. Именно благодаря аномальным нуклеозидам совершен переверот во взглядах на возможности противовирусной химиотерапии, особенно в решении таких проблем, как лечение герпесвирусных и цитомегаловирусных инфекций, медленных инфекций, СПИДа и пр. С развитием этого раздела органической химии и вирусологии многие специалисты связывают прогресс в борьбе с особо опасными заболеваниями.

Аномальные нуклеозиды никак не влияют на ранние стадии вирусного инфицирования: адсорбцию и fusion-процесс. Их противовирусное действие сказывается на тех стадиях синтеза вирусных нуклеиновых кислот, где они заменяют природные нуклеозиды: аденозин, гуанозин, тимин и цитозин. В цикле репродукции ДНК-содержащих вирусов (HSV, HV, CMV, VZV, полиовирусы, папилломавирусы, аденовирусы и пр.) есть несколько стадий, особенно чувствительных к этим соединениям. Первой реакцией в процессе включения аномальных нуклеозидов в репродукцию вирусов является их моно-, ди- и трифосфорилирование. После этого аномальный трифосфат распознается ДНК-полимеразой и обратимо связывается с активным центром в комплексе субстрат — фермент — матрица. После образования водородных связей происходит соединение

с предшествующим нуклеотидом. Таким образом, главным объектом действия аномальных нуклеозидов является ингибирование вирусных тимидинкиназ и ДНК-полимеразы. Если такое ингибирование не имеет места, аномальные нуклеозиды могут включаться в синтез вирусной нуклеиновой кислоты, с образованием дефектных ДНК и, как следствие, нежизнеспособных вирусов. В репродуктивном цикле ретровирусов особенно чувствительным ферментом к действию аномальных нуклеозидов является обратная транскриптаза, принцип действия которой в целом сходен с работой ДНК-полимеразы.

Причиной ингибирования ферментов аномальными нуклеозидами является их попадание в активный центр и образование с ним прочного комплекса. Особенность структуры противовирусных аномальных нуклеозидов определяется сочетанием нескольких факторов. Прежде всего, необходимо соответствие их молекулярных размеров строению активного центра фермента, ответственного за построение вирусных нуклеиновых кислот. Таким образом, соединение-антиметаболит должно повторять или моделировать наиболее существенные элементы структуры природных нуклеозидов.



природные нуклеозиды

С другой стороны, комплекс фермента с аномальным нуклеозидом должен быть более прочен, чем с метаболитом. Таким образом, необходимо одновременно и сходство и различие нормальной и аномальной молекулярных структур, что достигается внесением минимальных, но достаточных изменений в структуру метаболита путем замены структурных элементов (атомов или функциональных групп) в природных нуклеозидах близкими по размеру атомами или молекулярными фрагментами.

Например, известно сходство атомных размеров водорода и фтора, которое обуславливает структурную аналогию метаболитов и их монофторпроизводных. Введение фтора вместо атома водорода часто является именно тем минимальным изменением, достаточным для превращения соединения в антиметаболит. Более того, такой подход оказывается эффективным по той причине, что атом фтора, в отличие от водорода, является сильным комплексообразователем.

Удачным способом получения молекулы-антагониста также может быть удаление гидроксильной группы из молекулы метаболита.

Целесообразным подходом к получению активного антагониста является замена метильной группы на атом иода. В качестве надежного пути превращения карбоновой кислоты в ее антагониста можно рассматривать подстановку вместо карбоксильной группировки следующих фрагментов: COCH_3 , SO_3H , SO_2NHR . Целесообразными могут быть замены атома кислорода на азот или даже метиленовый фрагмент.

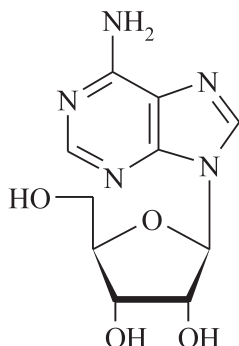
Близкими оказались размеры атома серы и $-\text{HC}=\text{CH}-$ фрагмента, поэтому замена бензольного цикла на тиофеновый или пиридиновый на тиазольный может привести к образованию антиметаболита.

При конструировании молекулы аномального нуклеозида чаще всего используют замену одного из составляющих ее фрагментов: фуранозного цикла или нуклеинового основания.

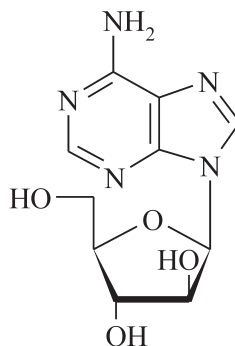
5.1. Модификация фуранозного фрагмента

Структурный аналог аденозина — видарабин (арабинофуранозил-аденин) обладает эффективностью в отношении вирусов простого

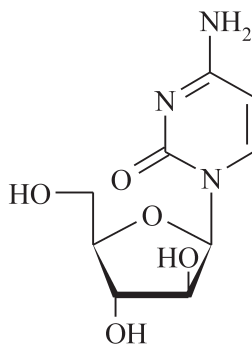
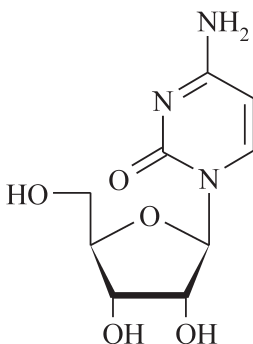
герпеса (типа 1 и 2), ветрянки, гепатита В и цитомегаловируса. Аналогичная замена рибозы на арабинофуранозу в цитозин-нуклеозиде также приводит к образованию антиметаболита — цитарабина, эффективного в отношении вируса герпеса.



аденозин



видарабин

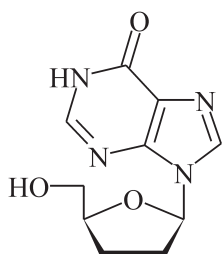


цитарабин

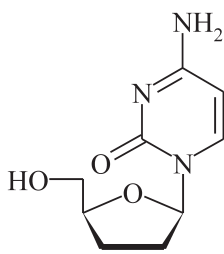
В ряду противовирусных препаратов, разрешенных к использованию в РФ, большинство соединений принадлежит к рассматриваемой группе — продуктам модификации углеводного фрагмента.

Все приведенные соединения — диданозин, зальцитабин, ставудин, зидовудин и ламивудин — используются в химиотерапии приобретенного иммунодефицита. Особенный интерес

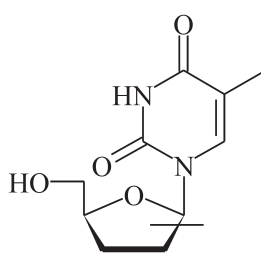
представляет зальцитабин, используемый в качестве профилактического анти-ВИЧ-средства. Из приведенных формул препаратов видно, что изменение положения и даже удаление гидроксильных групп приводит к образованию эффективных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ. Замена С-3'-атома на серу в структуре ламивудина может показаться произволом, однако в этом случае заменяется целая группировка (CH-OH), вполне соответствующая по размеру атому серы.



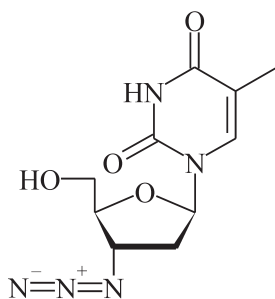
диданозин



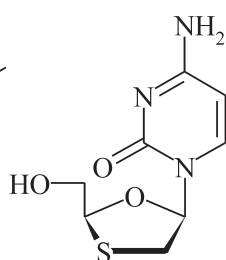
зальцитабин



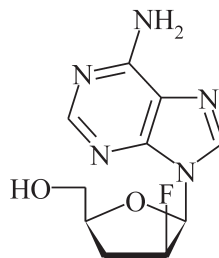
ставудин



зидовудин



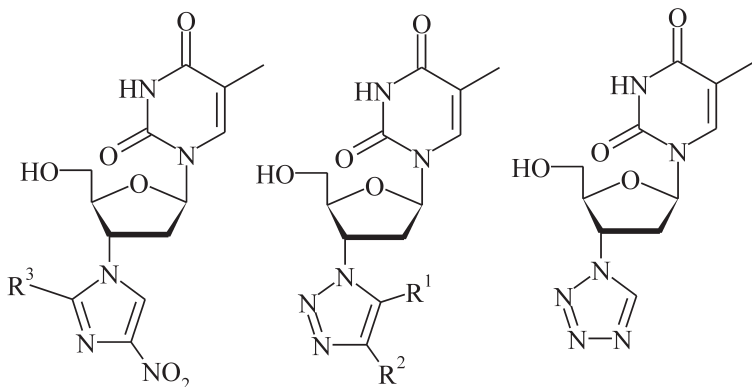
ламивудин



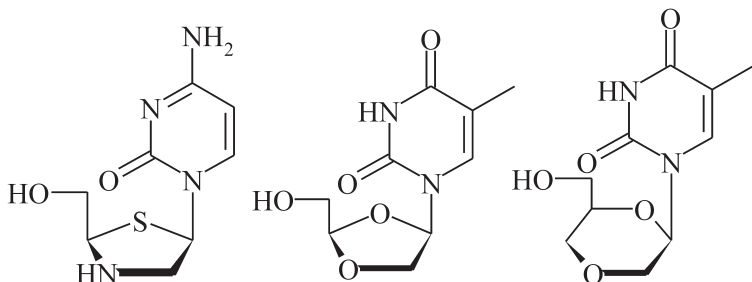
Присоединение атома фтора к фуранозному фрагменту часто оказывается плодотворным приемом при создании противовирусных нуклеозидов, чему хорошим примером является сильный антагонист ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (F-ddA).

Многие удачные варианты аномальных нуклеозидов подвергаются исследователями дальнейшим модификациям, которые нередко

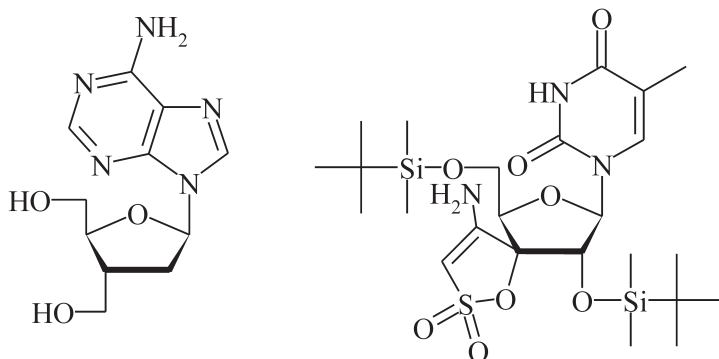
приводят к получению противовирусных соединений. Так, при замене азидного фрагмента в молекуле азидотимидина на азолы получены соединения, обладающие активностью в отношении ВИЧ-инфекции. Тетразолильное производное имеет существенно более низкую токсичность по сравнению с зидовудином.



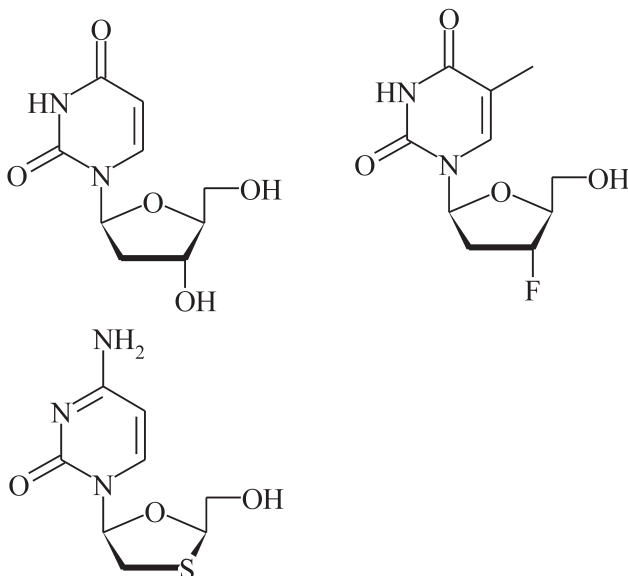
Противовирусные свойства аномальных нуклеозидов сохраняются и при замене С-3'-атома на кислород с образованием N-пиримидинов, а также при увеличении углеводного цикла.



Своеобразные варианты модификации фуранозного цикла реализованы в следующих примерах, где не только привносится добавочный С-атом, но надстраивается целый пятичленный цикл. В обоих случаях получены соединения, ингибирующие вирус HIV.

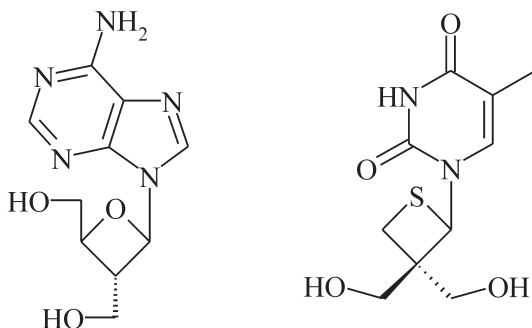


Чрезвычайно прогрессивной, хотя и неочевидной, оказалась замена *D*-фураноз *L*-фуранозами. Вопреки устоявшимся представлениям, такие аномальные нуклеозиды оказались чрезвычайно активными противовирусными, и прежде всего анти-ВИЧ, агентами.

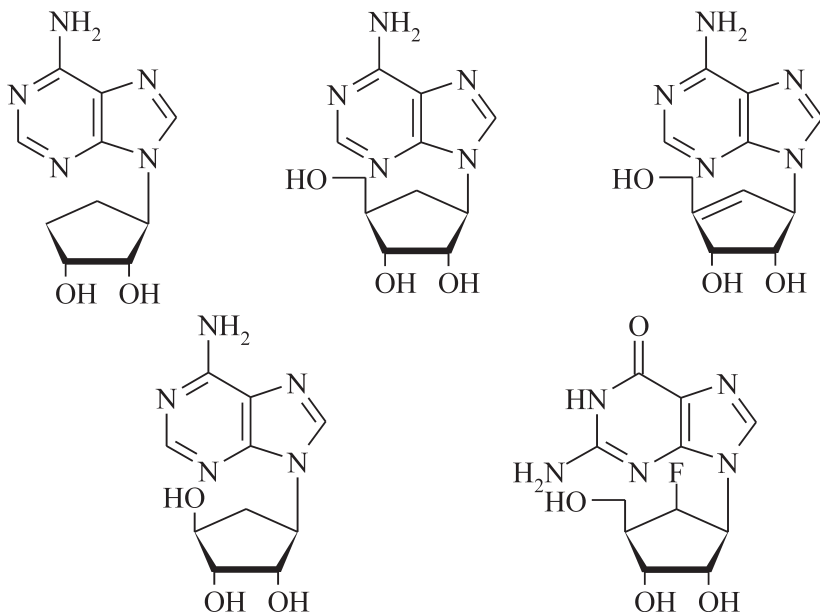


Оказывается, сохранение фуранозного цикла не является обязательным для способности аномальных нуклеозидов ингибировать обратную транскриптазу. Так, оксетановые и тиетановые

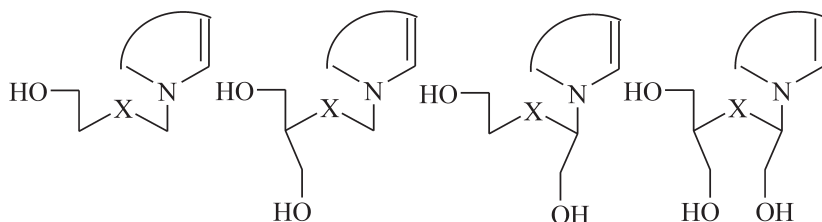
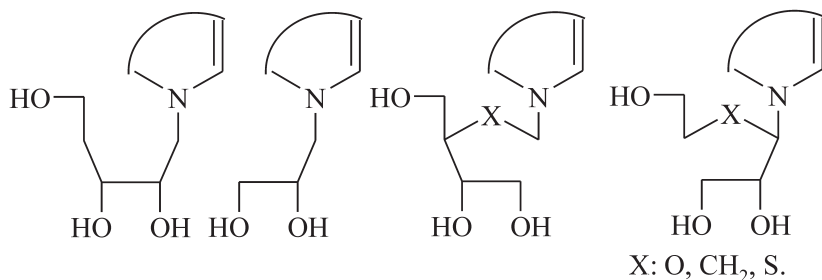
производные природных нуклеиновых оснований проявили себя как сильные противовирусные средства в отношении HIV-1 и HSV.



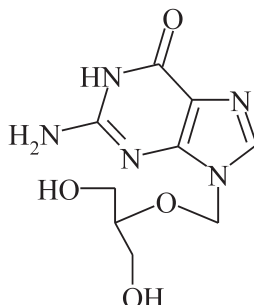
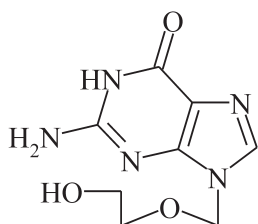
Среди приемов создания антиметаболитов нуклеозидов хорошо зарекомендовала себя замена фуранозного цикла карбоциклическим фрагментом: цикlopentanом, цикlopентеном, цикlobутаном и пр. Соединения, принадлежащие к этой группе, ингибируют стадию синтеза *m*-РНК и проявляют противовирусную активность в отношении HIV, HSV и CMV.

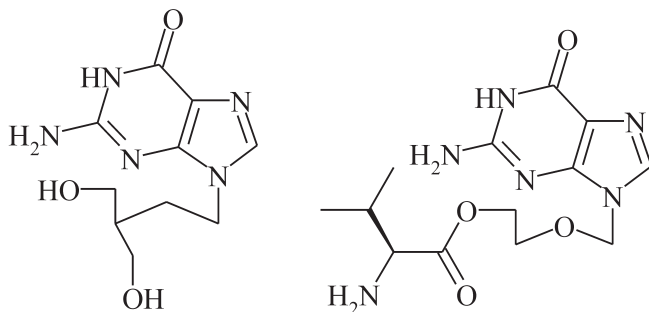


Широкое распространение получил прием создания антагонистов природных нуклеозидов, содержащих вместо циклической структуры открытую цепь. Структурные аналогии в этом случае оказываются еще более условными. Приведем некоторые возможные варианты модификаций ациклонуклеозидных фрагментов.

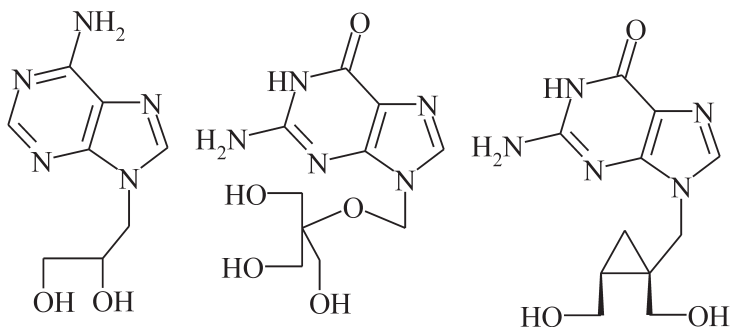


Ниже даны примеры представителей ациклических форм анормальных нуклеозидов, проявивших высокую противовирусную активность. Соединения являются противогерпетическими лекарственными препаратами.

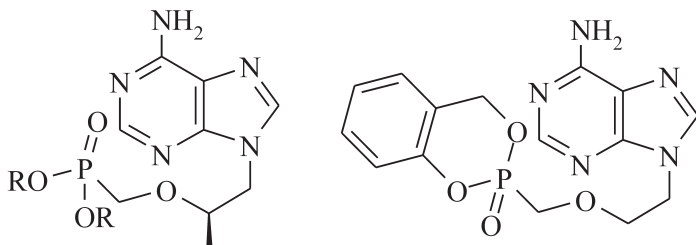




Ациклонуклеозиды в медицине не применяются, однако проявляют высокую противовирусную активность в отношении широкого спектра вирусов. Проведен подробный анализ зависимости строения и противовирусного действия ациклонуклеозидов и даны некоторые рекомендации по поводу фармакологической целесообразности различных модификаций углеводного фрагмента.



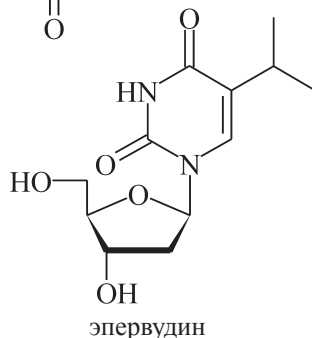
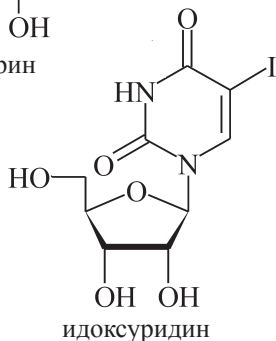
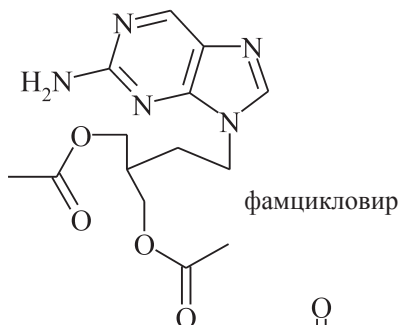
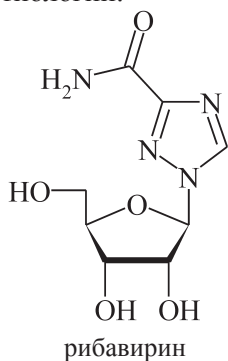
Обычно 2-оксиэтильные гетероциклические производные не рассматриваются в качестве ациклонуклеозидов и не проявляют противовирусное действие, однако добавление к оксиэтильной группе фосфометильного фрагмента приводит к образованию высокоэффективных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ.



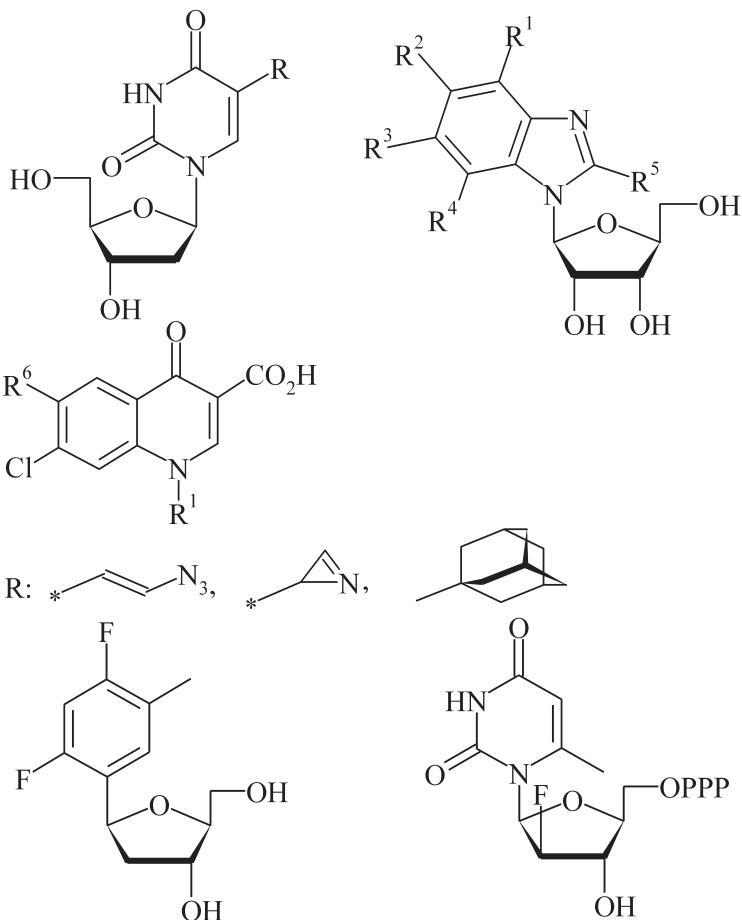
Нет никакой возможности перечислить все встречающиеся в химической литературе варианты реализованных модификаций фуранозного цикла, однако основные направления мы отразили.

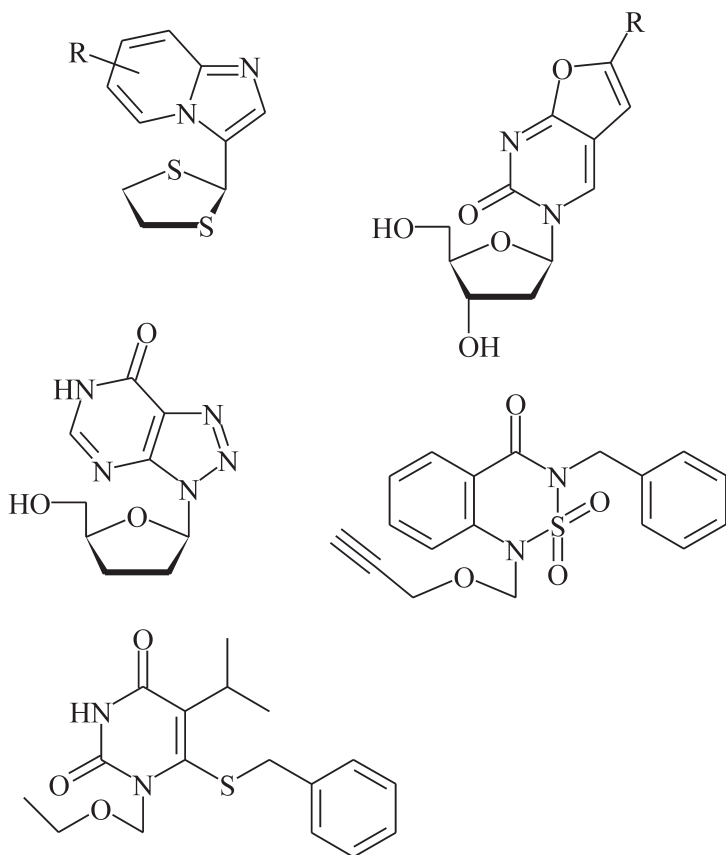
5.2. Модификация гетероциклического фрагмента

Среди представителей этого ряда соединений к применению в медицинской практике разрешены препараты «рибавирин», «фамцикловир», «идоксуридин» и «эпервудин» для лечения герпесвирусных инфекций, ВИЧ и сопутствующих заболеваний вирусной этиологии.



Уже из первых приведенных примеров видно, что наряду с изменением гетероциклического фрагмента практикуется и одновременная модификация углеводного остатка. Такой подход широко применяется для создания новых эффективных противовирусных соединений. Нет смысла перечислять все (или хотя бы многие) варианты таких сочетаний гетероциклической и углеводной компонент, приводящих к образованию активных веществ, достаточно дать некоторые примеры, демонстрирующие широчайший спектр возможностей такого подхода.





В заключение этого раздела хочется отметить, что хотя установлению взаимосвязи между строением аномальных и ациклических нуклеозидов посвящены многочисленные обзоры, до сих пор отсутствуют однозначные критерии, позволяющие сконструировать *a priori* новый аномальный нуклеозид, обладающий предсказанной противовирусной эффективностью. К тому же прогресс в появлении принципиально новых молекулярных конструкций демонстрирует далеко не исчерпанные потенции этого метода, требующего от его последователей не только понимания структурных критериев взаимного соответствия фермента и антиметаболита, но и фантазии для создания эффективных противовирусных соединений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Chemical Abstracts. General Subject Index // Columbus (Ohio, USA): Chemical Abstracts Service. 1999. Vol. 130. P. 1982 ; Vol. 131. P. 1796.
2. *Elkin C. D., Zuccola H. J., Hogle J. M., Diane McCarthy J.* Computational design of d-peptide inhibitors of hepatitis delta antigen dimerization // J. Computer-Aided Mol. Design. 2000. Vol. 14, № 8. P. 705–718.
3. *Caflish A., Schramm H. J., Karplus M.* Design of dimerization inhibitors of HIV-1 aspartic proteinase: A computer-based combinatorial approach // J. Computer-Aided Mol. Design. 2000. Vol. 14, № 2. P. 161–179.
4. *Filikov A. V., Mohan V., Vickers T. A. et al.* Identification of ligands for RNA targets via structure-based virtual screening: HIV-1 TAR // J. Computer-Aided Mol. Design. 2000. Vol. 14, № 6. P. 539–610.
5. *Beltran T., Egron D., Pompon A. et al.* Rational design of a new series of pronucleotide // Bioorg. & Med. Chem. Let. 2001. Vol. 11, № 13. P. 1775–1777.
6. *Filipponi E., Cruciani G., Tabarrini O. et al.* QSAR study and VolSurf characterization of anti-HIV quinolone library // J. Computer-Aided Mol. Design. 2001. Vol. 15, № 3. P. 203–217.
7. *Zhang X., Neamati N., Lee Y. K. et al.* Arylthioisocyanate-Containing esters of caffeic acid designed as affinity ligands for HIV-1 integrase // Bioorg. & Med. Chem. 2001. Vol. 9, № 7. P. 1649–1657.
8. *Jones R. J., Bischofberger N.* Minireview: nucleotide prodrugs // Antiviral Res. 1995. Vol. 27, № 1–2. P. 1–17.
9. *Nicholson K. G.* Antiviral agents / ed. by O'Grady F. et al. // Antibiotic and Chemotherapy. 1997. Vol. 7. P. 541–576.
10. *Киселев О. И., Блинов В. М., Козелецкая К. Н. и др.* Молекулярный механизм действия антивирусных препаратов адамантанового ряда // Хим. фарм. журн. 1993. № 10. С. 10–15.
11. *De Clercq E.* New perspectives for the treatment of HIV infections // Collect. Czech. Chem. Commun. 1998. Vol. 63, № 8. P. 449–479.
12. *De Clercq E.* Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection // Il Farmaco. 1999. Vol. 54, № 1. P. 26–45.
13. *Zhang Y., Schols D., De Clercq E.* Selective activity of various antiviral compounds against HHV-7 infection // Antiviral Res. 1999. Vol. 43, № 1. P. 23–35.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Beltran T. Rational design of a new series of pronucleotide / T. Beltran, D. Egrou, A. Pompon et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2001. Vol. 11, № 13. P. 1775–1777.

Cafilisch A. Design of dimerization inhibitors of HIV-1 aspartic proteinase: A computer-based combinatorial approach / A. Cafilisch, H. J. Schramm, M. Karplus // J. Computer-Aided Mol. Design. 2000. Vol. 14, № 2. P. 161–179.

De Clercq E. New perspectives for the treatment of HIV infections // Collect. Czech. Chem. Commun. 1998. Vol. 63, № 8. P. 449–479.

Elkin C. D. Computational design of d-peptide inhibitors of hepatitis delta antigen dimerization / C. D. Elkin, H. J. Zuccola, J. M. Hogle, J. Diane McCarthy // J. Computer-Aided Mol. Design. 2000. Vol. 14, № 8. P. 705–718.

Filikov A. V. Identification of ligands for RNA targets via structure-based virtual screening: HIV-1 TAR / A. V. Filikov, V. Mohan, T. A. Vickers et al. // J. Computer-Aided Mol. Design. 2000. Vol. 14, № 6. P. 539–610.

Filipponi E. QSAR study and VolSurf characterization of anti-HIV quinolone library / E. Filipponi, G. Cruciani, O. Tabarrini et al. // J. Computer-Aided Mol. Design. 2001. Vol. 15, № 3. P. 203–217.

Zhang Y. Selective activity of various antiviral compounds against HHV-7 infection / Y. Zhang, D. Schols, E. De Clercq // Antiviral Res. 1999. Vol. 43, № 1. P. 23–35.

Учебное издание

Уломский Евгений Нарциссович
Русинов Владимир Леонидович
Чупахин Олег Николаевич

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Учебное пособие

Заведующий редакцией	<i>М. А. Овечкина</i>
Редактор	<i>Н. В. Чапаева</i>
Корректор	<i>Н. В. Чапаева</i>
Оригинал-макет	<i>Л. А. Хухаревой</i>

План выпуска 2017 г. Подписано в печать 19.09.2017.
Формат 60 × 84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 4,0. Усл. печ. л. 5,3. Тираж 50 экз. Заказ 203.
Издательство Уральского университета
620000, Екатеринбург-83, ул. Тургенева, 4

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ
620000, Екатеринбург-83, ул. Тургенева, 4.
Тел.: +7 (343) 350-56-64, 358-93-22
Факс: +7 (343) 358-93-06
E-mail: press-urfu@mail.ru
<http://print.urfu.ru>

